

11053

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Physiologie)

PAR

Marc DURAND

Pharmacien Lieutenant

1^{re} Thèse : **Recherches expérimentales sur la nutrition chez le cobaye**

2^e Thèse : **Proposition donnée par la Faculté.**

Soutenues le

1929, devant la commission d'Examen

Membres du Jury :

MM. CARDOT,
BEAUVÉRIE,
LEULIER.

LYON

IMPRIMERIE INTERSYNDICALE LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

1929

ERRATA

Page 41. — 17^e ligne :

au lieu de : omposition de l'orge,

lire : composition de l'orge.

Page 47. — 2^e, 4^e et 5^e lignes :

au lieu de : 4 C, 1, 127 C, 1, 295 C

lire : 4^c, 1, 127^c, 1, 295^c,

Page 48. — 11^e, 13^e, 14^e et 16^e lignes :

au lieu de : 60 C, 6, 27 C, 92, 88 C, 52, 181 C.

lire : 60^c, 6, 27^c, 92, 88^c, 52, 181^c

Page 104. — 4^e ligne :

au lieu de : le production,

lire : la production.

Page 116. — 8^e ligne :

au lieu de : Ammoniaque. (Rapport de Maillard modifié suivant la formule de Derrien), p. 73 ;

lire : Ammoniaque, p. 69.

Rapport de Maillard modifié suivant la formule de Derrien, p. 73.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(Physiologie)

PAR

Marc DURAND

Pharmacien Lieutenant

1^{re} Thèse : Recherches expérimentales sur la nutrition chez le cobaye

2^e Thèse : Proposition donnée par la Faculté.

Soutenues le

1929, devant la commission d'Examen

Membres du Jury :

MM. CARDOT,
BEAUVIERE,
LEULIER.



LYON
IMPRIMERIE INTERSYNDICALE LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

1929

UNIVERSITÉ DE LYON - FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen

M. GRIGNARD, O. ✱, ✱ I., ✱, P. N., Membre de l'Institut, *Chimie générale.*

Assesseur

M. KÆHLER, O. ✱, ✱ I., ✱, Correspondant de l'Institut.

Professeurs honoraires

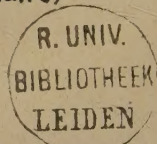
MM. VESSIOT, O. ✱, ✱ I.;
GÉRARD, O. ✱, ✱ I., ✱ C.; RIGOLLOT, ✱, ✱ I.
VAUTIER, ✱ I., LE VAVASSEUR, ✱, ✱ I.;
OFFRET, ✱, ✱ I., ✱;
COUTURIER, ✱, ✱ I., ✱;

Professeurs titulaires

MM. GRIGNARD, O. ✱, ✱ I., ✱, P. N., Membre de l'Institut, *Chimie générale.*
KÆHLER, O. ✱, ✱ I., ✱, Correspondant de l'Institut, *Zoologie.*
DULAC, ✱, ✱ I., *Calcul différentiel et intégral.*
MASCART, ✱, ✱ I., ✱, *Astronomie physique.*
SIRE, ✱ I., ✱, *Mécanique rationnelle et appliquée.*
MEUNIER, ✱, ✱ I., *Chimie industrielle.*
BEAUVERIE, ✱, ✱ I., ✱, *Botanique.*
THOVERT, ✱, ✱ I., ✱, *Physique.*
CARDOT, ✱, *Physiologie générale et comparée.*
VANÉY, ✱, ✱ I., *Zoologie.*
LONGCHAMON, ✱, ✱, *Minéralogie théorique et appliquée.*
LOCQUIN, ✱, ✱ I., *Chimie générale.*

Professeurs titulaires (sans chaire)

MM. DOUIN, ✱, *Botanique.*
ROMAN, ✱ I., *Géologie.*
DÉJARDIN, ✱, *Physique.*
LEMARCHAND, ✱ I., *Chimie industrielle.*



Maîtres de conférences et Chargés de cours complémentaires

MM. EYRAUD, ✱, *Mathématiques.*
AUMÉRAS, *Chimie physique.*
FROMAGEOT, *Chimie agricole.*
BONNET, ✱ I., *Zoologie appliquée et Zootechnie.*
MAYET, ✱, ✱ I., *Anthropologie.*
PELOSSE, ✱ I., *Sériciculture.*
DONCIEUX, ✱ I., *P. C. N., supérieur.*
SEYEWETZ, ✱, ✱ I., *Matières colorantes artificielles.*

Secrétaire

M^{me} NÉTIEN, ✱,

A LA MÉMOIRE DE MA TANTE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER

Pharmacien Commandant

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Chevalier de la Légion d'honneur

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARDOT

*Directeur de l'Institut de Biologie maritime
de Tamaris-sur-Mer*

Professeur de Physiologie générale et comparée

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAUVÉRIE

Professeur de Botanique générale

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

A MES CHEFS ET A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE

DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE ET DE

L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DES GENÈTTES

INTRODUCTION

Sur les conseils de MM. les Professeurs Leulier et Cardot, nous nous étions d'abord proposé d'étudier la céto-génèse chez les herbivores. Nous pensions trouver chez ces animaux un champ d'étude intéressant pour de multiples raisons théoriques.

Tout d'abord, ces animaux (en l'espèce le cobaye), quoique consommant une forte proportion d'hydrates de carbone, ont une acétonurie de l'ordre de 0 gr. 27 par litre, d'après Mouriquand, Leulier, Siméon et Finck.

Cette acétonurie est en somme à rapprocher de l'acétonurie physiologique humaine. Mais alors que l'apport de corps gras est considérable chez l'homme, il est minime chez le cobaye. Pour étudier les variations de la céto-génèse, nous pouvions avoir recours à divers procédés : d'abord ajouter des graisses (régime lacté, graisse surajoutée au foin) à la ration normale et voir si leur utilisation était complète. Etant donné que le cobaye consomme peu de graisses, il n'était pas impossible de voir ces corps subir une oxydation imparfaite. Ensuite, on pouvait supprimer toute nourriture et forcer ainsi le cobaye à utiliser ses graisses propres sans le moindre apport d'hydrates de carbone étrangers, ou bien encore ne donner que des corps gras liquides sans autre secours alimentaire.

Ces recherches, sans nous donner les résultats es-

comptés, en raison de multiples difficultés expérimentales, dont la moindre n'est pas de faire accepter aux cobayes un régime gras, nous ont cependant permis de faire quelques remarques intéressantes. Ainsi, nous avons observé que le cobaye était insensible à la variation des régimes, en ce qui concerne la production de corps cétoniques, puisque les cobayes, à l'inanition ou ne recevant que de l'huile, n'en excrètent pas plus qu'à l'état normal.

Il nous a été permis de retrouver le fait curieux signalé par Mouriquand et Leulier, à propos de la cétogénèse : l'urine du cobaye peut devenir acide, sa réserve alcaline s'effondrer et le taux d'ammoniaque urinaire rester identique à celui trouvé dans l'urine du cobaye normal, ou même plus faible, comme si l'ammoniogénèse ne jouait aucun rôle dans la défense contre l'acidose.

Après avoir étudié ces régimes divers à ce point de vue particulier, la cétogénèse, nous avons essayé d'étudier plus spécialement l'inanition partielle, équilibrée ou non ; nous pensions pouvoir saisir des variations intéressantes, soit dans le sang, soit dans l'urine, sous l'influence d'une alimentation insuffisante. Peut-être aussi, nos résultats, purement expérimentaux, pourraient-ils contribuer à éclaircir la question de l'alimentation insuffisante chez l'homme.

Pour étudier les animaux soumis à l'inanition partielle nous avons dû employer un régime alimentaire dont la première qualité devait être de rester identique pendant toute l'expérimentation et de permettre aux animaux une croissance normale.

Auparavant, nous l'avons essayé sur des animaux sains pour avoir la certitude qu'il leur convenait qualitativement et quantitativement. Ce régime, préconisé par Weill et Mouriquand, se compose d'orge, de foin et de jus de citron. Avec une telle nourriture donnée en abondance aux cobayes témoins, nous avons observé le fait curieux de l'adaptation au régime. Les cobayes maigrissent au début, comme si ce régime ne leur convenait pas ; puis, lorsqu'ils y sont habitués, leur poids augmente. Nous avons, à cette occasion, déterminé le nombre de calories nécessaires au cobaye.

Les cobayes soumis à l'inanition partielle ne recevaient que la moitié ou le tiers environ de la ration normale additionnée ou non de jus de citron, suivant que la ration était équilibrée ou carencée.

Entre autres faits importants, nous pouvons signaler que les animaux recevant du jus de citron ont une chute de poids moins rapide, une survie plus longue que les animaux recevant la même quantité de nourriture, mais privés de vitamine C.

Ces faits confirment d'ailleurs ceux observés par Mouriquand et Leulier.

A ce sujet notons l'influence de la température qui est considérable sur la survie du cobaye, animal de petite taille et qui, par conséquent, perd par rayonnement proportionnellement beaucoup plus de chaleur que les gros animaux. Un cobaye soumis à l'inanition partielle équilibrée avec 10 gr. d'orge et 5 gr. de foin peut survivre 50 ou 60 jours avec une température de 20 à 25° ; il ne vivra que 8 à 12 jours environ si la

température moyenne ne dépasse pas 10°. Il en est de même dans l'inanition totale ; tandis qu'en été il est facile de conserver des cobayes 5 ou 6 jours sans nourriture, en hiver, ils meurent le plus souvent en 2 ou 3 jours.

Signalons un autre fait digne d'attention : l'inanition partielle carencée amène à la fin du régime une élévation de l'urémie signalée pour la première fois par Mme Randoin et Mlle Michaud dans l'avitaminose C ; cette urémie exagérée, qui coïncide d'ailleurs avec une augmentation de l'urée urinaire, comme nous l'avons constaté, pourrait être attribuée à la carence en vitamine C. Ceci est discutable, car nous l'avons observée également dans l'inanition totale. Or, la carence amenant la perte de l'appétit, met l'animal dans les conditions de l'inanition totale ; c'est donc à la privation de nourriture qu'il faudrait attribuer cette urémie élevée.

Une autre constatation a été faite au point de vue hématologique par Mlle Schœn. Cet auteur a vu, par la numération globulaire, l'anémie s'installer plus ou moins vite, suivant la nature de l'alimentation. C'est ainsi qu'elle apparaît vers le 50^e jour chez le cobaye à l'inanition partielle équilibrée et à partir du 16^e jour chez le cobaye à l'inanition partielle carencée. Nous confirmons ces résultats par la méthode chimique, sans être parfaitement d'accord toutefois sur la date approximative de l'apparition de cette anémie.

Nous avons étudié également le métabolisme de la cholestérine et nous apportons quelques faits expérimentaux, dont l'interprétation reste délicate.

Enfin, dans l'urine, outre l'urée, l'ammoniaque et le rapport de Maillard, dont nous avons déjà parlé, nous avons déterminé le volume, la réaction, les phosphates et l'acide urique.

D'après cet exposé sommaire, on peut voir que l'inanition totale ou partielle entraîne des modifications dans la composition des humeurs du cobaye, et ces observations peuvent éclairer certains faits pathologiques observés chez l'homme (anémie).

D'autre part, la nécessité de jus de citron frais apparaît primordiale, nous en apportons une nouvelle démonstration. Mais, dans ces notes préliminaires, nous ne pouvons envisager tous les points de technique que nous avons précisés, nous les signalons au cours de notre travail.

*
* *

Avant de clore cette introduction, il nous est agréable de remercier M. le Professeur Cardot pour la bienveillance dont il a fait preuve à notre égard ; nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté d'être notre président de thèse.

M. le Professeur Leulier nous a guidé pas à pas au cours de nos recherches ; il ne nous a ménagé ni son temps ni sa peine, et c'est grâce à sa sollicitude et à ses conseils précieux que nous avons mené à bien ce travail dont il fut l'inspirateur. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive gratitude et l'assurance de notre profond attachement.

A M. le Professeur Mouriquand, qui n'a cessé de nous porter de l'intérêt et nous a fourni la matière

première nécessaire à nos travaux, nous adressons ici l'expression de notre reconnaissance.

Nous devons une mention toute particulière à nos camarades A. Siméon, pharmacien supérieur, et A. Finck, élève à l'Ecole du Service de Santé Militaire, pour leur précieuse collaboration ; nous leur exprimons toute notre amicale gratitude.

Nous n'aurions garde d'oublier les aides-chimistes du laboratoire de l'Hôpital militaire Desgenettes, qui ont été pour nous des auxiliaires précieuses et dévouées ; nous les en remercions bien vivement.

PREMIÈRE PARTIE

Etude de la Cétogénèse chez le Cobaye

L'acétone existe à l'état normal, mais en très petite quantité, dans l'urine de l'homme, du chien et du chat, du rat (Cori) (16), du lapin (Cervello et Giringenti) (12), du cobaye (Mouriquand et Leulier) (48).

En dehors de cette acétonurie normale, on observe des cas où l'organisme élimine des quantités exagérées de corps cétoniques (acétone, acide acétyl-acétique, acide β oxybutyrique), par exemple au cours du jeûne total ou du jeûne hydrocarboné chez l'homme normal et au cours de nombreux états pathologiques, tels que le diabète.

ORIGINE DES CORPS CÉTONIQUES.

On attribua d'abord aux hydrates de carbone l'origine de ces corps, mais on reconnut bientôt que les hydrates de carbone étaient, au contraire, anticéto-gènes. A la suite des travaux de Knoop (34), on admit que les corps cétoniques provenaient des graisses, par suite d'une oxydation incomplète dans l'orga-

nisme des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone.

D'après Knoop, en effet, l'oxydation de la molécule d'acide gras porterait sur l'atome de carbone situé en β par rapport au carboxyle terminal, amputant chaque fois la molécule de deux atomes de carbone ; l'oxydation se poursuit ainsi en β jusqu'à ce qu'elle ne soit plus possible. On aboutit alors à l'acide β oxybutyrique, à l'acide acétyl-acétique et à l'acétone.

Si nous prenons comme exemple l'acide butyrique, nous aurons :

Acide butyrique $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{COOH}$

Acide β oxybutyrique. $\text{CH}^3 - \text{CHOH} - \text{CH}^2 - \text{COOH}$

Acide acétylacétique. $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CH}^2 - \text{COOH}$

Acétone $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CH}^3 + \text{CO}^2$

Dakin (17), Neubauer (53), Polonowski (57), Woringer (77) vérifièrent cette théorie *in vitro* en démontrant que certains acides gras subissaient l'oxydation en β . Des expériences de circulation artificielle à travers le foie ont démontré également que le mécanisme d'oxydation des acides gras était le même *in vivo*.

Toutefois, ces expériences n'ont été effectuées que sur des acides gras inférieurs n'ayant pas plus de 12 atomes de carbone. Or, les acides palmitique, stéarique, oléique des graisses alimentaires et tissulaires sont tous des termes plus élevés. Il est probable qu'ils se dégradent comme les acides peu condensés en carbone, mais rien n'est absolument démontré.

Cependant de nombreux faits semblent prouver que les corps cétoniques proviennent des corps gras ;

le jeûne total chez l'homme normal amène une excrétion de corps cétoniques ; or, dans ce cas, l'organisme consomme ses graisses de réserve ; chez un jeûneur professionnel muni d'importantes réserves adipeuses, le jeûne provoque l'apparition d'une acétonurie intense, tandis que chez une femme arrivée au dernier degré d'émaciation, on ne décèle presque plus d'acétone (Brugsch) (38).

Le jeûne hydrocarboné, ou une ration très riche en graisse, provoquent également l'acétonurie.

Mais les corps gras ne constituent pas la seule source de corps cétoniques. Plusieurs auteurs, Von Jacksh (33), Rosenfeld (64), Von Noorden (54), attribuent un rôle cétogène aux albuminoïdes. Maillard (44) vit se former *in vitro* de l'acide acétyl-acétique aux dépens de la cycloglycylglycine en présence de levure. Lemoigne (40) observa la formation d'acide β oxybutyrique à partir de milieux albumineux et même à partir des glucides sous l'influence de bacilles spéciaux.

Les albuminoïdes peuvent donc être cétogènes ; cependant il n'en est pas toujours ainsi : on admet en effet, que les acides α aminés à nombre impair d'atomes de carbone donnent des corps cétoniques, alors que les acides à chaîne paire donnent du glucose anticétogène.

ACTION DES HYDRATES DE CARBONE.

C'est la suppression des hydrates de carbone qui produit l'acétonurie du jeûne ; l'ingestion de sucre ou de corps susceptibles de fournir du sucre après digestion se comporte comme anticétogène. Quel est le

mécanisme de cette action du glucose comme cétolytique ? Ringer et Shaffer (8) ont essayé de l'expliquer par la combinaison du glucose avec les corps cétoniques et formation de composés facilement oxydables.

La théorie de Ringer met en œuvre, pour la combustion des graisses, des quantités de sucre exagérées ; celle de Schaffer ne s'accorde pas avec les faits : cet auteur a déterminé le rapport entre le matériel cétogène et le matériel anticétogène contenus dans une ration, ce qui lui permet de l'équilibrer de façon à ne pas donner à un acidosique plus de graisses qu'il ne peut en brûler ou de calculer la quantité de corps cétoniques qui sera éliminée. Dans la pratique, les formules de Schaffer se sont montrées inexactes.

QUELQUES FAITS EN OPPOSITION AVEC LES THÉORIES CLASSIQUES :

Ces théories semblent être en contradiction avec certains faits : un herbivore, le cobaye, qui consomme surtout des hydrates de carbone, élimine une petite quantité d'acétone et d'acide β oxybutyrique. Sjollema et Van Der Zande (68) ont constaté la présence d'acétone dans le sang, le lait, l'urine de vaches laitières dont le métabolisme des hydrates de carbone était normal ; pourquoi le sucre du sang de ces animaux aurait-il perdu son pouvoir cétolytique ?

Inversement Osborne et Mendel (56), à la suite d'expériences sur la nutrition et la croissance des jeunes rats, ont constaté que la privation d'hydrates de carbone leur permettait de vivre et de grandir sans faire d'acidose.

Levine et Smith (41) qui ont étudié la cétogénèse chez le rat également, ont constaté que ces animaux, à l'inverse de l'homme, pouvaient utiliser une ration riche en graisse sans qu'il se produise une excrétion anormale de corps cétoniques.

Carpenter (10) expérimenta sur de jeunes bœufs, et conclut que ces animaux, comme les chiens et les chats, ne montrent aucune tendance à éliminer de l'acétone pendant le jeûne.

Labbé et Nepveux (36) ne constatèrent pas une acidose plus élevée chez des chiens soumis au régime gras que chez des chiens soumis au jeûne simple. Maignon (42), puis Maignon et Morand (43), chez le chien, étaient arrivés aux mêmes conclusions.

TRAVAUX PERSONNELS

Avant d'exposer nos travaux personnels, il nous paraît indispensable d'indiquer comment nous avons caractérisé et dosé les corps cétoniques dans l'urine du cobaye.

CARACTÉRISATION DE L'ACÉTONE.

Nous avons caractérisé l'acétone par deux de ses réactions les plus sensibles.

Réaction de Lieben. — On ajoute au distillat urinaire de l'iode et de la soude ; on obtient un précipité d'iodoforme à odeur caractéristique. Le précipité est dissout dans l'éther par agitation dans une ampoule à décantation. L'éther, séparé et évaporé, laisse voir au microscope des cristaux d'iodoforme hexagonaux, de couleur jaune.

Réaction de Legal modifiée (Imbert et Bonnamour).

— A 10 cm³ d'urine, on ajoute 15 à 20 gouttes d'un

réactif obtenu en mélangeant à parties égales une solution de nitro-prussiate de soude à 10 % et de l'acide acétique. On fait couler à la surface du liquide, avec un tube effilé, 1 à 2 cm³ d'ammoniaque. Il apparaît à la surface de séparation un anneau violet en cas d'acétonurie.

M. le Professeur Leulier nous a fait remarquer que beaucoup d'urines donnaient une réaction négative ou très indécise alors que leur distillat donnait une réaction nette.

DOSAGE DES CORPS CÉTONIQUES.

La méthode que nous avons choisie est celle de Guillaumin (29).

L'appareil utilisé pour les diverses distillations est constitué par un vase d'Erlenmeyer ou un ballon de 500 cm³ surmonté d'un appareil rectificateur constitué par une colonne en verre à pointes, de Vigreux, à 8 ou 9 plateaux disposés sur 20 à 25 cm. de haut ; la colonne débouche par un tube deux fois coudé dans un réfrigérant cylindrique à renflements lenticulaires, placé verticalement ; sur le réfrigérant est raccordé un tube dont la boule de sûreté est prolongée par un tube de 7 à 10 mm. de diamètre, terminé par une petite boule à trous de Villiers ; la boule plonge alors dans 10 à 30 cm³ d'eau distillée placés dans une éprouvette ou un flacon, qui sont protégés du feu par une plaque de bois ou de carton d'amiante.

Dosage de l'acétone totale (acétone + acide acétylacétique).

Guillaumin indique de fixer la prise d'essai suivant

l'intensité de la réaction de Legal afin d'avoir une idée approximative de la quantité d'acétone contenue dans l'urine. L'urine de cobaye en renfermant une quantité extrêmement faible, nous avons toujours distillé le maximum d'urine à notre disposition, et les prises d'essai ont varié de 40 à 200 cm³. On mesure le volume choisi dans l'ermen de l'appareil, on complète à 100 cm³ avec de l'eau distillée si c'est nécessaire, on ajoute 1 cm³ environ d'acide sulfurique ou phosphorique puis un fragment de paraffine pour éviter la mousse.

L'appareil étant monté, on distille pendant 10 minutes à franche ébullition (on obtient 30 à 40 cm³), en recueillant le liquide par le tube à boule plongé dans 10 à 20 cm³ d'eau placés dans une éprouvette ; rincer le ballon, y reverser le distillat ; rincer l'éprouvette avec une quantité suffisante d'eau pour faire un total d'environ 100 cm³ ; ajouter environ 5 cm³ de soude à 10 % ; redistiller pendant 10 minutes avec les mêmes précautions que précédemment, en recueillant le distillat de préférence dans un flacon bouché à l'émeri. Le liquide est alors prêt pour le dosage iodométrique ; on ajoute, dans le flacon contenant la totalité du distillat, représentant environ 60 cm³, 25 cm³ de solution d'iode N/10, puis 10 cm³ de soude à 10 %. On bouche, on agite fortement quelques secondes et on laisse en repos 10 minutes. On ajoute alors 3 cm³ 7 d'acide sulfurique au 1/5 et on titre à l'hyposulfite décimormal l'excès d'iode libéré. Nous avons employé l'hyposulfite N/20 pour avoir plus de sensibilité. L'empois d'amidon absorbant toujours un peu d'iode, nous

ne l'avons jamais employé pour apprécier la fin de la réaction. Il est d'ailleurs facile, avec un peu d'habitude et en opérant sur un papier blanc, d'apprécier exactement le moment où disparaîtra la coloration jaune.

Si on a utilisé n cm³ d'hyposulfite décimormal, l'acétone contenue dans la prise d'essai, en milligrammes, est $(25 - n) \times 0,968$; on rapporte ensuite au litre.

L'acide acétyl-acétique se décomposant à 100° en acétone et en anhydride carbonique, est dosé à l'état d'acétone dans cette opération, en même temps que l'acétone préformée.

Dosage de l'acide β oxybutyrique.

Défécation. — Dans un vase jaugé de 250 cm³, on mesure : urine 25 cm³, eau 100 cm³ environ, solution de sulfate de cuivre à 20 % 50 cm³ ; on mélange et on ajoute 50 cm³ de lait de chaux à 10 % ; le mélange, fortement agité, doit alors prendre une teinte bleue plus foncée ; on complète à 250 cm³ avec de l'eau, on mélange, on laisse reposer 30 minutes et on verse sur un filtre plissé. Le filtrat, limpide, doit être incolore. On en prélève 150 cm³ que l'on met dans l'erlen de l'appareil, on ajoute 2 cm³ d'acide sulfurique 17 N ; on élimine l'acétone et les composés volatils en chauffant à l'ébullition jusqu'à ce qu'on ait recueilli 40 cm³ de distillat ; on obture alors l'erlen par un bouchon percé de deux trous, l'un portant la colonne rectificatrice, l'autre une ampoule à robinet. On verse par celle-ci 30 cm³ d'acide sulfurique à 50 cm³ p. 100 cm³, puis lorsque le liquide entre en ébullition, et sans l'interrompre on introduit de même 20 cm³ de bichro-

mate de potassium à 2 pour 1.000 ; on chauffe de manière à obtenir une franche ébullition (50 cm³ en 10 minutes) et on recueille le distillat par l'intermédiaire du tube à boules dans un ballon contenant un peu d'eau distillée ; après 10 minutes, on fait une nouvelle addition de 50 cm³ de la même solution de bichromate ; on distille, on recueille 50 cm³, puis encore une fois on ajoute 50 cm³ de bichromate et on distille pendant 10 minutes. Les liquides de distillation sont alors additionnés de 5 cm³ de soude à 10 p. 100 et de 10 cm³ d'eau oxygénée à 10 volumes et on distille une dernière fois en conduisant doucement l'opération au début pour éviter la mousse, puis en distillant rapidement pendant 10 minutes.

On opère le dosage de l'acétone formée sur ce dernier distillat par l'iode, selon le mode indiqué plus haut pour l'acétone.

Dans ces conditions, on recueille 84 pour 100 de l'acétone théoriquement possible ; d'où 1 cm³ d'iode N/10 équivaut à 2 mg. 069 d'acide β oxybutyrique.

REMARQUES SUR QUELQUES CAUSES D'ERREURS.

Chaumeix (14) signale dans sa thèse deux causes d'erreurs dues aux impuretés des réactifs.

La soude employée pour la précipitation de l'iodoforme retient une quantité notable d'iode impossible à libérer par l'acide sulfurique au 1/5. Aussi, faut-il toujours faire comme il l'indique, un dosage à blanc sur un liquide témoin contenant la même quantité d'eau, la même quantité d'iode et de soude. On détermine au bout de 10 minutes l'iode disparu dans l'un

et l'autre flacon par la solution d'hyposulfite de soude décimormale. L'iode absorbé par le liquide témoin est évidemment retranché de l'iode total absorbé par le distillat. Pour la solution de soude en plaque, la correction à faire est de 0 cm³ 2 environ pour 10 cm³.

Une autre cause d'erreur signalée par Chaumeix, peut être due à ce que l'eau oxygénée commerciale contient parfois 2 à 3 % d'alcool comme stabilisateur. Or l'alcool qui passe à la distillation donne, comme l'acétone avec l'iode et la soude, de l'iodoforme, ce qui peut fausser le dosage par excès. Il faudra donc s'assurer que l'eau oxygénée employée ne contient pas d'alcool.

Nous avons eu l'occasion d'observer une autre cause d'erreur. A la place d'acide sulfurique qui, un jour, était venu à manquer nous avons employé, pour acidifier l'urine avant distillation, de l'acide phosphorique. Au moment du dosage, le distillat fut additionné d'iode puis de soude ; dès les premières gouttes de soude, il se forma au sein du liquide un précipité brun que le reste de la soude fit disparaître ; il se développa en même temps une odeur très désagréable. Nous avons soupçonné aussitôt la présence d'une impureté et nous avons fait dans une même urine, deux dosages comparatifs l'un en présence d'acide sulfurique l'autre en présence d'acide phosphorique.

Le distillat de 50 cm³ d'urine acidifiée par l'acide sulfurique a absorbé 1 cm³ 7 d'iode N/10.

Le distillat de 50 cm³ de la même urine acidifiée par l'acide phosphorique en a absorbé 3 cm³ 7.

Il y avait donc une différence très sensible.

Comme on pouvait incriminer une impureté de l'acide phosphorique, nous avons soumis à la distillation un peu de cet acide dans l'eau distillée ; le distillat n'a pas absorbé d'iode ; il fallait donc chercher ailleurs la cause de l'erreur, et nous avons été amené finalement à incriminer le chou qui constituait une partie importante de la ration des cobayes. En effet, l'urine d'un cobaye nourri avec des aliments autres que le chou ne donne pas lieu aux phénomènes précédents. Nous avons distillé comme précédemment en présence d'acide phosphorique et d'acide sulfurique de l'urine de cobayes nourris exclusivement avec de l'orge, des carottes et du pain.

Le distillat de 100 cm³ d'urine additionné d'acide sulfurique a absorbé 2 cm³ 03 d'iode.

Le distillat de 100 cm³ de la même urine additionné d'acide phosphorique en a absorbé 2 cm³ 04.

La différence, minime, est de l'ordre des erreurs d'expérience.

L'urine de cobaye nourri avec des choux contient donc une substance qui, sous l'influence de l'acide phosphorique, distille et peut fausser le dosage par excès.

Cette substance volatile, dont nous n'avons pas déterminé la nature, n'est pas éliminée de l'urine après défécation par le réactif de Courtonne.

La seconde distillation en présence de soude seule ne la détruit pas ; mais elle est détruite si on fait cette deuxième distillation en présence de soude et d'eau oxygénée.

Pour éliminer cette cause d'erreur, il suffira de dis-

tiller l'urine en présence d'acide sulfurique et non en présence d'acide phosphorique.

ACÉTONE DU COBAYE NORMAL

Avant d'essayer différents régimes nous avons dosé l'acétone et l'acide β oxybutyrique dans l'urine du cobaye normal au régime du chenil. Leur régime étant composé de foin, de pain et de légumes verts.

Chaque détermination a été faite sur le mélange de l'urine de 6 cobayes.

Acétone en mg.		Acide β oxybutyrique en mg.	
p. 1.000	p. 24 h. p. 6 cobayes	p. 1.000	p. 24 h. p. 6 cobayes
16,32	1,2	164,9	12,35
7,7	2,12	91,59	25,13
6,9	2,08	107,77	32,14
		79,61	21,72
6,35	3,11	135,97	66,9
		195,1	33,35
9,4	2,73	151,65	45,79
12,3	3,49	73,48	20,85
10,61	1,54	123,54	18,01
16	1,68	147,6	15,48
5,8	1,21	73,69	15,39
6,7	1,15	102,24	17,57
7,6	1,94	86,47	22,13
5,25	1,42	123,96	33,71
Moyenne 9,82	1,97	118,39	27,18
Moyenne par cobaye 0,32		Moyenne par cobaye 4,53	
Chiffres extrêmes {		0,58	7,63
		0,19	2,05

L'acide β oxybutyrique représente 93 % des corps cétoniques.

ESSAI DE DIFFÉRENTS RÉGIMES

Nous avons essayé de faire absorber au cobaye une nourriture particulièrement riche en corps gras afin de vérifier si l'ingestion de graisses produisait comme chez l'homme de l'acétonurie. Comme il est impossible de faire accepter à ces animaux de la graisse en nature, nous avons eu recours à divers stratagèmes :

Régime lacté :

Nous avons essayé le régime lacté qui nous semblait particulièrement intéressant en raison de sa richesse en beurre. Malheureusement, les cobayes acceptent difficilement cette nourriture ; ils en absorbaient de 5 à 15 cm³ par jour et laissaient le reste. Le pain mouillé de lait, ne leur convenait pas davantage et ils se laissaient mourir à côté de leur mangeoire pleine de nourriture.

Nous avons néanmoins dosé les corps cétoniques pendant 5 jours.

Acétone en mg.		Acide β oxybutyrique en mg.	
p. 1.000	p. 24 h.	p. 1.000	p. 24 h.
7,35	2,13		
15,05	1,80	77,57	9,28
38,04	2,73	97,12	6,90
18,1	1,24	100,32	6,90
13,8	0,85	114,8	7,11

Moyenne pour un cobaye 0,29 Moyenne pour un cobaye 1,25

Corps cétoniques totaux : 1 mg. 54.

On remarque que l'acétone a baissé très légèrement ; cependant, vues les très larges limites dans lesquelles l'élimination de cette substance peut varier en temps ordinaire, on peut dire que le chiffre trouvé se maintient aux alentours du chiffre normal.

Par contre l'acide β oxybutyrique a subi une diminution très appréciable et ne représente plus que 81 % des corps cétoniques totaux.

Graisse surajoutée aux aliments :

Le régime lacté n'ayant pas donné satisfaction, nous avons essayé de nourrir nos animaux avec du foin auquel nous avons incorporé 15 % environ de graisse végétale et avec des rondelles de carottes recouvertes d'une mince couche de graisse. Cette nourriture leur était donnée en quantité largement suffisante.

Ce régime, pas plus que le précédent, ne fut accepté par les cobayes qui laissaient la plus grande partie de leur ration ; 3 animaux sur 6 sont morts le 5^e jour.

La quantité de corps cétoniques dosés pendant cette expérience n'a pas été trouvée plus grande qu'à l'état normal. Au contraire, l'acide β oxybutyrique a diminué.

Acétone en mg.	Acide β oxybutyrique en mg.
1 ^{er} jour 0,24	3,74
2 ^e —	2,61
3 ^e —	2,25
5 ^e — 0,32	

Graines oléagineuses :

Nous avons également essayé de faire prendre aux

cobayes des graines d'arachide qui sont très riches en corps gras. Elles n'ont pas été acceptées.

Inanition totale :

La faible quantité d'urine émise pendant l'inanition totale ne nous ayant pas permis de faire sur le même échantillon le dosage de l'acétone et celui de l'acide β oxybutyrique ; nous nous sommes contenté de doser l'acide β oxybutyrique, élément quantitativement le plus important.

Expérience ayant porté sur 2 séries de 3 cobayes :

1^{er} jour 3 mg. 3 ;

2^e — 3 mg. et 3 mg. 1 ;

3^e — 3 mg. 6 et 4 mg.

Ces chiffres sont comparables à ceux que nous avons trouvés chez le cobaye normal.

Régime gras exclusif :

Nous avons mis alors nos animaux au régime gras exclusif, en leur faisant ingérer de force à la pipette, 2 à 3 cm³ d'huile d'arachide, sans aucune autre nourriture. Un premier essai de ce régime fut fait au mois de décembre ; les animaux supportant mal le froid, la plupart d'entre eux sont morts le 2^e jour.

Voici néanmoins les résultats obtenus :

	Acétone en mg.		Acide β . oxybutyrique en mg.	
	p. 1.000	p. 24 h.	p. 1.000	p. 24 h.
1 ^{er} jour	15,68	0,57	120,66	4,44
2 ^e —	12,03	0,42	64,6	2,26

Cette expérience a été reprise au mois de juin :

Six cobayes ont été mis à l'inanition avec 2 à 3 cm³

d'huile d'arachide pour toute nourriture. Le dosage des corps cétoniques a donné les résultats suivants :

	Acétone en mg.		Acide β oxybutyrique en mg.	
	p. 1.000	p. 24 h. et p. cobaye	p. 1.000	p. 24 h. et p. cobaye
2 ^e jour	23,04	0,27	89,6	1,05
3 ^e —	34,2	0,28	101	0,83
4 ^e —	20		73	
5 ^e —	55		67	

Deux cobayes sont morts au cours des 4^e et 5^e jours, c'est pourquoi nous n'avons pas établi de moyenne individuelle ces jours-là.

L'examen de ces chiffres montre que des cobayes absorbant des quantités de corps gras, relativement fortes, en même temps qu'ils consomment leurs graisses de réserve, éliminent moins de corps cétoniques qu'à l'état normal. La quantité d'acétone a peu varié ; par contre l'acide β oxybutyrique a subi une baisse notable et le pourcentage de ce dernier corps par rapport aux corps cétoniques totaux a été respectivement du 2^e au 5^e jour de : 79, 74, 78, 54 %.

INFLUENCE D'UN ANTISEPTIQUE INTESTINAL

Les expériences de Lemoigne (40) ont montré qu'il pouvait se produire des corps cétoniques par fermentation sous l'influence de certaines bactéries aux dépens des albuminoïdes et même des matières hydrocarbonées. Nous avons essayé de nous rendre compte si les corps cétoniques ne provenaient pas de fermentations produites dans l'intestin des cobayes.

Nous avons fait prendre aux cobayes pendant trois

jours consécutifs, mélangé à leur pâtée, un antiseptique intestinal, le β naphthol destiné à entraver les fermentations intestinales et, le cas échéant, la formation de corps cétoniques. Les dosages d'acétone et d'acide β oxybutyrique ont été effectués sur l'urine mélangée de 6 cobayes après le 2^e et le 3^e jour.

	Acétone	Acide β oxybutyrique
1 ^{er} jour	0 mg. 25	4 mg. 3
2 ^e jour	0 mg. 27	5 mg. 6

Ces chiffres sont ceux que nous avons notés chez le cobaye normal. Le β naphthol ne paraît donc avoir aucune influence sur la production des corps cétoniques.

CONCLUSIONS

Le cobaye à l'état normal élimine des corps cétoniques.

La quantité de corps cétoniques totaux éliminés par cobaye et par jour est d'environ 4 mg. 8. Dans ce chiffre l'acide β oxybutyrique représente 93 % des corps cétoniques totaux.

Un régime riche en corps gras n'augmente pas l'élimination des corps cétoniques du cobaye.

Le régime lacté paraît amener une diminution dans l'élimination des corps cétoniques, cette diminution porte surtout sur l'acide β oxybutyrique qui ne représente plus que 80 % des corps cétoniques totaux.

Le régime gras exclusif ne provoque pas une élimination de corps cétoniques plus considérable qu'à l'état normal. Au contraire, nous avons observé une

diminution. Cette diminution paraît porter principalement sur l'acide β oxybutyrique qui ne représente plus, le 4^e jour, que 54 % des corps cétoniques totaux.

Les expériences précédentes nous autorisent à conclure, comme Lévine et Smith à propos de leurs recherches sur la cétogénèse du rat, que le mécanisme régularisant la production des corps cétoniques chez le cobaye est différent de celui de l'homme ou que le cobaye, comme le rat, peut métaboliser les graisses sans l'intermédiaire des hydrates de carbone.

Les antiseptiques dits intestinaux ne paraissent pas avoir d'influence sur l'élimination des corps cétoniques.

L'introduction du chou dans le régime alimentaire peut provoquer une erreur par excès dans le dosage de l'acétone urinaire.

DEUXIÈME PARTIE

Etude de l'inanition totale et partielle chez le cobaye

CHAPITRE PREMIER

Considérations générales sur le régime et la nutrition

Le but poursuivi dans ce travail étant de nous rendre compte, autant que possible, des troubles nutritifs produits chez l'animal soit par l'inanition totale, soit par l'inanition partielle, il nous paraît nécessaire de donner quelques précisions sur le régime alimentaire tel qu'il est aujourd'hui conçu.

Dans le règne animal et plus spécialement chez l'homme, le régime équilibré doit être envisagé aux deux points de vue : quantitatif et qualitatif.

Au point de vue quantitatif, l'homme a besoin d'aliments énergétiques et d'aliments plastiques. Les aliments énergétiques sont ceux qui sont utilisés pour les dépenses d'énergie. Les aliments plastiques servent à l'élaboration des tissus, ce sont en quelque

sorte les matériaux de construction de la substance vivante.

La classification actuelle des aliments est la suivante :

Aliments organiques	}	quaternaires : protides
		ternaires { glucides lipides
Aliments inorganiques	}	eau, oxygène, matières
		minérales, Cl, P, Ca, Na, K, etc...

Des protides alimentaires, les albumines sont les plus importants à considérer ; ce sont, au point de vue chimique, des substances quaternaires, essentiellement composées de C, O, H et N avec quelques éléments accessoires et variables, tels que S, P, AS. Leur molécule est très lourde, très complexe et sa constitution n'est pas encore complètement élucidée. On les considère comme formées par la combinaison d'acides aminés en nombre et proportion variables.

Ces substances sont principalement fournies par les aliments d'origine animale (chair musculaire, blanc d'œuf, caséine), cependant les végétaux, en particulier les céréales et les graines de certaines légumineuses en contiennent une proportion notable (gluténine, gliadine, conglutine, du blé, légumine des pois). Ces albumines végétales, quoique moins assimilables peut-être que les albumines d'origine animale pourraient suffire à entretenir l'équilibre azoté chez l'homme. *Pour les herbivores, elles constituent la seule source d'azote,*

Les albumines servent après hydrolyse et synthèse ultérieure à la formation des tissus ; leur rôle est surtout plastique, mais elles sont aussi dynamogènes et constituent une source de chaleur et de force. La quantité de matériaux azotés indispensables est assez faible, on l'évalue à un gramme environ par kilo et par jour chez l'homme. Cette quantité minima d'albumine est d'ailleurs assez difficile à établir, car toutes les albumines n'ont pas la même valeur nutritive. La qualité de l'albumine est d'une importance capitale. Il ne suffit pas, en effet, pour avoir une ration équilibrée, d'ingérer une quantité même plus que suffisante d'une albumine quelconque. La zéine du maïs, la gélatine, sont des albumines qui seules, sont incapables d'entretenir l'équilibre azoté. Ces albumines sont précisément privées de certains amino-acides dont la présence a été reconnue absolument indispensable au bon fonctionnement de l'organisme.

Deux de ces acides aminés ont un rôle particulièrement bien établi : le tryptophane qui est indispensable à l'équilibre et la lysine indispensable à la croissance ; l'arginine, l'histidine, la cystine auraient un rôle analogue. Il faudra donc, pour éviter la carence en acides aminés indispensables, introduire dans la ration des albumines d'origine variée, susceptibles de se compléter mutuellement, ou choisir des albumines complètes comme celles du lait.

Les hydrates de carbone sont des composés ternaires formés de C, d'H et d'O. Ces deux derniers éléments s'y trouvent dans les mêmes proportions que dans l'eau, d'où le nom d'hydrates de carbone. Ce

sont les sucres tels que glucose, saccharose, lactose et les substances plus complexes, mais transformables en sucre soluble, par hydrolyse, tels que les amidons, les dextrines.

Les graisses sont également des composés ternaires, formés de C, d'O et d'H, mais elles sont plus riches en carbone et pauvres en oxygène ; ce sont des éthers neutres de la glycérine, trioléine, tristéarine, tripalmitine, etc... Elles sont d'origine végétale ou animale (beurre, graisse, huile, saindoux, suifs, margarine, huiles végétales solides ou liquides).

Les aliments inorganiques ou minéraux sont l'eau, l'oxygène le phosphore, le sodium, le potassium, le calcium, le fer, le magnésium, le chlore, le soufre, la silice.

D'autres n'existent dans l'organisme qu'à l'état de traces, ce sont les infiniments petits chimiques : le fluor, l'iode, l'arsenic, le cuivre, le zinc, le manganèse, le cobalt, le nickel, le bore, le titane, qui ont probablement un rôle catalytique.

Ces corps sont apportés à l'organisme par l'alimentation usuelle en quantité suffisante sans qu'il soit nécessaire d'en ajouter à la ration. Il y a exception pour le chlorure de sodium dont l'apport n'est d'ailleurs peut-être pas indispensable. Le rôle des matières minérales est surtout plastique : constitution du squelette, régulation de la pression osmotique et par suite hydratation des tissus.

L'eau a un rôle à la fois mécanique, physique et chimique ; c'est le milieu où s'accomplissent les réactions chimiques de l'économie ; c'est elle qui entraîne

au dehors les déchets de l'organisme ; elle est le facteur essentiel de la régulation calorifique ; de plus elle intervient dans les phénomènes chimiques d'hydratation.

Etablissement de la ration alimentaire :

La ration alimentaire est faite du mélange de ces divers aliments en quantité correspondant aux besoins calorifiques de l'organisme.

La valeur énergétique d'une ration est évaluée en grandes calories, elle est facile à établir en se rappelant que :

- 1 gramme d'albumine représente approximativement
4 calories ;
- 1 — d'hydrate de carbone représente approxi-
mativement 4 calories ;
- 1 — de graisse représente approximativement
9 calories.

Il faudra que la somme des calories apportées par les aliments corresponde à la somme des calories dépensées par l'organisme. Par exemple : dans les conditions moyennes et pour nos climats, la ration de l'adulte au repos contient environ : 90 gr. d'albumine, 60 à 70 gr. de graisse, 450 gr. d'hydrate de carbone correspondant à 2.700 calories. (Hugounenq) (31). Mais la ration alimentaire varie beaucoup suivant l'âge, le travail musculaire, la température.

Les proportions relatives des différents aliments qui entrent dans la composition de la ration alimentaire sont importantes à envisager. On peut dans une

certaine mesure, remplacer un aliment, par un autre aliment, à condition de le prendre en proportion telle qu'il apporte le même nombre de calories ; c'est la loi de l'isodynamie. Cependant dans aucun cas, on ne peut remplacer complètement une catégorie d'aliment par une autre, ainsi pour l'albumine qui est surtout un aliment plastique, on ne peut descendre au-dessous d'un certain taux. D'après Chauveau, la loi de l'isodynamie ne serait pas applicable pendant le travail musculaire. Les albumines et les graisses ne pouvant être utilisées qu'après avoir été transformées en sucre, les quantités d'aliments qui pourraient être substituées pendant le travail seraient, non pas des quantités isodynamos, c'est-à-dire équivalentes au point de vue calorifique, mais des quantités isoglycosiques, c'est-à-dire fournissant des poids égaux de glucose.

Il faudra donc, dans l'établissement d'une ration, tenir compte de la valeur thermique et dynamique de ses différents composants et en varier les proportions, suivant le but à atteindre : « Les hydrates de carbone sont transformés beaucoup plus vite en chaleur que les graisses qui sont plus lentement et plus difficilement oxydées et qui vont plutôt constituer des réserves énergétiques qu'un aliment calorigène immédiat. On peut pratiquement admettre que les aliments énergétiques sont avant tout, les hydrates de carbone et les graisses. Les hydrates de carbone sont des aliments énergétiques immédiats essentiellement dynamogènes. Les graisses sont des aliments énergétiques de réserve surtout « thermogènes » (Mouriquand) (46).

Substances minimales :

Il y a quelques années seulement, l'établissement d'une ration alimentaire était basée uniquement sur le calcul de la valeur calorifique des aliments.

Des recherches récentes ont montré qu'une ration apportant à l'animal une quantité de calories largement suffisante, pouvait ne pas suffire à entretenir la vie et la croissance, si elle manquait de certaines substances de nature chimique inconnue, agissant à doses infimes, existant dans les aliments frais, et absolument indispensables à la vie. Ces substances ont reçu des noms divers, on les nomme le plus généralement « vitamines ».

L'absence de vitamines dans les aliments entraîne chez l'homme des maladies appelées maladies par carence.

Quelques vitamines ont été biologiquement différenciées d'une façon certaine :

Le facteur A, dit lipo-soluble, existe dans le beurre, l'huile de foie de morue ; sa carence provoque la xérophthalmie et l'héméralopie épidémique.

Le facteur B, dit hydro-soluble, existe dans l'enveloppe des céréales ; l'alimentation exclusive avec des graines décortiquées, par exemple, avec le riz glacé, entraîne des troubles graves, désignés sous le nom de « béribéri ».

Le facteur C, existe dans beaucoup d'aliments frais. Il est détruit par la chaleur et la dessiccation. Sa carence amène le scorbut, et, chez les enfants nourris ex-

clusivement au lait stérilisé, la maladie du Barlow ou scorbut infantile.

Le facteur D, ou antirachitique est le mieux connu. Des travaux récents ont montré que certains stérols, plus particulièrement des stérols de cryptogames, activés par les rayons ultra-violets, étaient capables de guérir rapidement le rachitisme. Ce sont donc des fixateurs du calcium et on admet que l'ergostérine par exemple constitue la provitamine D. Cette provitamine peut se rencontrer associée à certains zoostérols (hélistérine, (Mouriquand et Leulier) (52), cholestérol humain).

Les maladies par carence ont été reproduites expérimentalement chez différents animaux, mais il est à remarquer que tous les animaux ne sont pas sensibles à toutes les carences.

La xérophthalmie apparaît chez le rat nourri avec un régime composé de matériaux purifiés, caséine, lactose, graisse, amidon. Si on remplace à temps la matière grasse par du beurre, ou de l'huile de foie de morue, les accidents disparaissent.

Weill et Mouriquand (74) ont montré que l'alimentation des pigeons par des graines décortiquées provoquait l'apparition de troubles analogues à ceux qu'on observe dans le béribéri.

Les cobayes nourris exclusivement avec de l'orge et du foin, présentent à partir du 15^e jour tous les symptômes du scorbut. Mais si on ajoute à la ration du jus de citron les animaux se développent normalement.

CHAPITRE II

Le régime équilibré chez le cobaye

Dans nos expériences sur la nutrition du cobaye, nous avons choisi le régime alimentaire composé de foin, de farine complète d'orge et de jus de citron, préconisé par Weill et Mouriquand. La farine d'orge est mouillée avec deux fois son poids d'eau. Le jus de citron est ajouté au mélange à la dose de 5 cm³ par animal. Ce régime est-il capable d'assurer au cobaye une croissance normale ? Examinons d'abord la composition centésimale de chaque aliment :

Composition d'un foin moyen, d'après WÉRY (75) :

eau	14,50
matières albuminoïdes ..	10,37
matières grasses	2,73
hydrates de carbone	43,69
cellulose	22,86
cendres	5,85

Composition de l'orge, d'après WÉRY :

eau	11,90
matières azotées	8,36
matières grasses	1,56
matières amylacées	71,72
cellulose	3,86
cendres	2,60

Composition du jus de citron, d'après ASTRUC (5) :

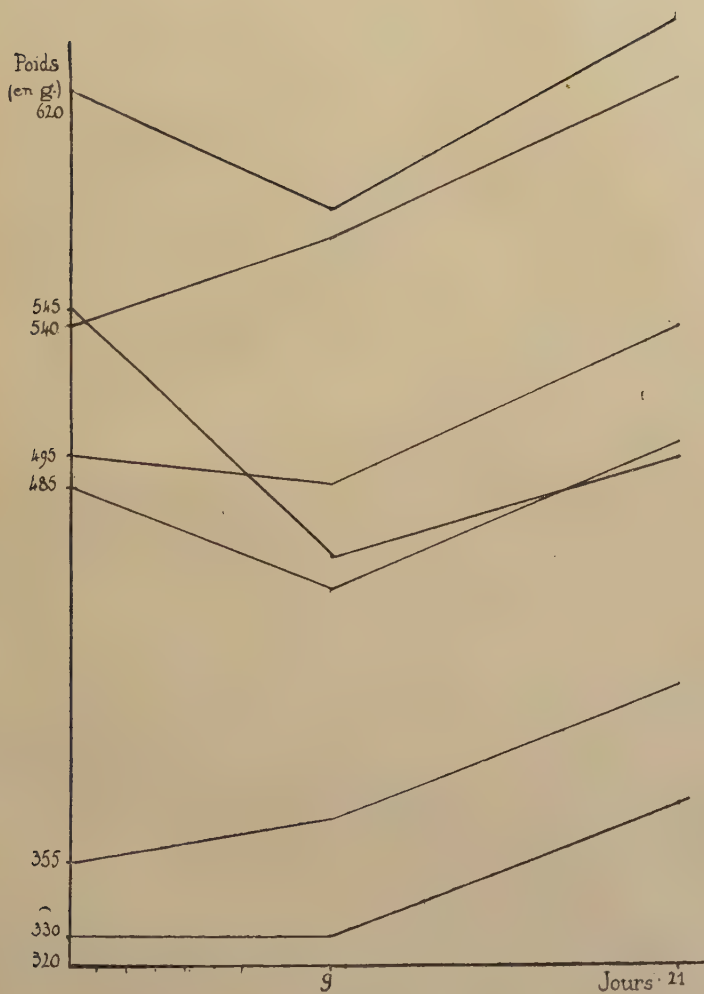
acide citrique	7,5 %
acide malique	0,40 à 0,60
saccharose	0,40 à 0,50
sucres interverti	1,80 à 2 g.
citrate de K	1
citrate de Ca	1
Fe et P	traces

Ce régime présente tous les caractères d'un régime complet, puisqu'il contient tous les éléments nécessaires à l'entretien et à la croissance : hydrates de carbone, graisses, albumines, sels minéraux et vitamines. Le jus de citron a une valeur énergétique à peu près nulle. Il a pour but d'équilibrer la ration par l'apport de la vitamine C qui manque dans le foin et dans l'orge.

ADAPTATION AU RÉGIME

Pour éprouver ce régime, nous l'avons expérimenté sur quelques animaux sains auxquels nous donnions à volonté du foin et de l'orge préparés comme il est indiqué plus haut. Voici ce que nous avons observé :

Les animaux ont été pesés trois fois, le 1^{er}, le 9^e et le 21^e jour du régime. Les résultats ont été consignés dans un tableau sous forme de courbes où les poids sont ordonnés et les temps en abscisses.



*Courbes de poids des cōbayes soumis au régime
équilibré*

L'examen de ces courbes montre que, le 9^e jour, un des cobayes s'est maintenu au même poids, deux ont augmenté de poids, cinq ont baissé sensiblement. Le 21^e jour, tous les poids ont augmenté.

Le régime équilibré provoque donc au début un léger fléchissement du poids. Au régime du chenil, en effet, les cobayes sont habitués à une nourriture très variée, comprenant foin, paille, légumes frais ; tels que choux, carottes, salades, etc... Le régime équilibré au contraire est très uniforme, et, tandis que le foin est assez régulièrement consommé, la pâtée d'orge paraît être acceptée avec assez peu de voracité, d'où au début du moins, une consommation moindre, ce qui entraîne un fléchissement du poids. On n'observe cependant aucun trouble digestif apparent ; il n'y a pas de diarrhée et les fèces sont normales. Seul le volume de l'urine est abaissé.

Par la suite, les cobayes finissent par s'habituer à leur nouvelle nourriture ; ils la consomment plus régulièrement, en plus grande quantité et leur poids augmente.

En somme, pendant les premiers jours du régime, le poids des cobayes diminue, *c'est la période d'accoutumance, d'adaptation au régime. Quand cette adaptation est faite, le poids des cobayes augmente, atteint, et dépasse la plupart du temps le poids primitif.*

Le régime équilibré convient donc parfaitement aux cobayes puisqu'il leur permet de se développer normalement ; nous l'avons adopté parce qu'il est simple et facile à préparer. Pour l'expérimentation, il sera

nécessaire d'habituer les animaux au régime et de ne les étudier qu'après la reprise du poids.

VALEUR CALORIFIQUE DE LA RATION

La valeur calorifique de la ration a été calculée d'après la méthode indiquée dans l'agenda agricole de Wéry (75). Nous avons vu plus haut que les différentes catégories d'aliments pouvaient dans une certaine mesure se substituer les uns aux autres. Dans les limites où ces substitutions sont possibles, on peut, d'après leur valeur calorifique exprimer numériquement la valeur nutritive des aliments les uns par rapport aux autres, en prenant comme unité l'amidon. « Chez les ruminants, Kellner a reconnu qu'une partie d'albumine avait le même effet nutritif que 0 gr. 94 d'amidon. D'autre part, à poids égal, la matière grasse apporte à l'organisme deux fois plus d'énergie disponible environ que les matières hydrocarbonées et son effet nutritif est aussi à peu près double. Kellner a en effet expérimentalement constaté : pour la matière grasse digestive des graines oléagineuses et de leurs tourteaux, une valeur nutritive 2,41 fois plus grande que celle d'un poids égal d'amidon. Pour la matière grasse des graines non oléagineuses et de leurs résidus (sons et autres), une valeur nutritive 2,12 fois plus grande que celle d'un poids égal d'amidon ; pour la matière grasse des aliments grossiers (paille, foin) ainsi que des racines et des tubercules, une valeur nutritive 1,91 fois plus grande que celle d'un poids égal d'amidon. »

« En prenant comme unité l'amidon et en se basant

sur les valeurs de substitution établies par Kellner, on fait la somme des matières hydrocarbonées contenues dans 100 parties d'aliment. A cette somme, on ajoute les matières albuminoïdes multipliées par le facteur 0,94 et les matières grasses digestibles multipliées par un facteur qui suivant les catégories d'aliment serait comme nous l'avons vu, ou bien 2,41, ou bien 2,12, ou enfin 1,91. On obtient ainsi la valeur nutritive brute exprimée en amidon. La valeur calorifique ainsi calculée est assez exacte, quand il s'agit d'aliments facilement digestibles et assimilables comme l'amidon. Mais il n'en n'est pas de même quand il s'agit d'aliments grossiers plus ou moins ligneux, comme le foin et la paille qui forment la base de l'alimentation des herbivores. » (Wéry)

Il faut tenir compte dans ce cas du travail de digestion et d'assimilation propre de l'aliment qui est loin d'être négligeable. L'organisme effectue une certaine dépense d'énergie pour digérer et assimiler les aliments, et « pour certains aliments, très grossiers, tels que ramilles d'arbres lignifiées, enveloppe dure de certaines graines, le travail de la digestion peut exiger plus de calories que n'en apporte l'aliment ; la dépense est alors supérieure à la recette et la valeur nutritive de ces aliments est non seulement nulle, mais négative. Il faudra donc pour avoir des chiffres se rapprochant le plus possible de la réalité, modifier la valeur nutritive brute de l'aliment en la multipliant par un coefficient convenable donné par les tables de Mallèvre ; on obtiendra ainsi la valeur nutritive nette. Pour avoir la valeur calorifique de la

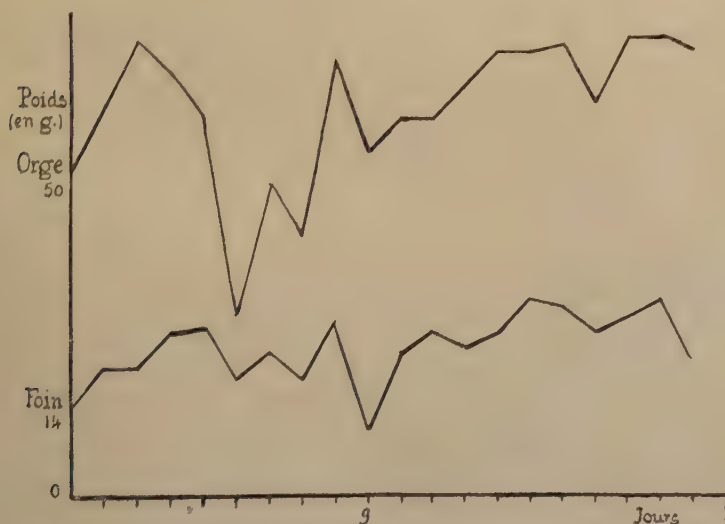
ration, il suffira de multiplier le nombre d'unités nutritive par 4 C, 1, valeur calorifique de l'amidon » (Wéry).

100 g. de foin fournissent donc : $31 \div 4,1 = 127$ C, 1.

100 g. d'orge fournissent : $72 \times 4,1 = 295$ C, 2.

Pendant toute la durée de l'expérimentation, la nourriture donnée aux cobayes était pesée chaque jour. Ce qui restait au bout de 24 heures était pesé également, et on avait, par différence, la quantité de nourriture absorbée par chaque animal.

Avec les chiffres obtenus, nous avons établi une courbe où les poids sont en ordonnées et les temps en abscisses. L'examen de cette courbe montre que les cobayes s'alimentent d'une façon très irrégulière, surtout pendant la période d'accoutumance.



*Exemple de consommation journalière de pâtée d'orge
et de foin chez un cobaye au régime équilibré,*

Pour évaluer la valeur énergétique de la ration, nous avons calculé le poids moyen de nourriture absorbée par cobaye pendant la deuxième période de l'expérimentation, c'est-à-dire, pendant la période d'augmentation de poids ; puis le poids moyen d'un cobaye pendant cette même période, soit :

Consommation moyenne d'orge sèche =	20 g. 53
Consommation moyenne de foin..... =	21 g. 97
Poids moyen d'un cobaye..... =	488 g. 61

Valeur calorifique de l'or-

ge consommé = 60 C. 6

Valeur calorifique du foin

consommé = 27 C. 92

Valeur calorifique totale . = 88 C. 52

D'où calories consommées par kilo

d'animal = 181 C.

La température moyenne pendant cette période étant de 17 à 18°.

La valeur calorifique du jus de citron étant extrêmement faible, nous n'en avons pas tenu compte.

CHAPITRE III

L'inanition partielle

Avant d'exposer nos recherches sur l'inanition partielle, il est indispensable d'indiquer en quoi consiste ce mode d'inanition : L'inanition partielle consiste à ne donner aux animaux qu'une partie de leur ration normale, la moitié ou le tiers environ de ce qui leur serait nécessaire ; elle sera équilibrée ou non, suivant qu'on ajoutera ou non à la ration du jus de citron.

En expérimentant sur des cobayes soumis à un tel régime, nous avons fait les constatations suivantes :

POIDS DES ANIMAUX :

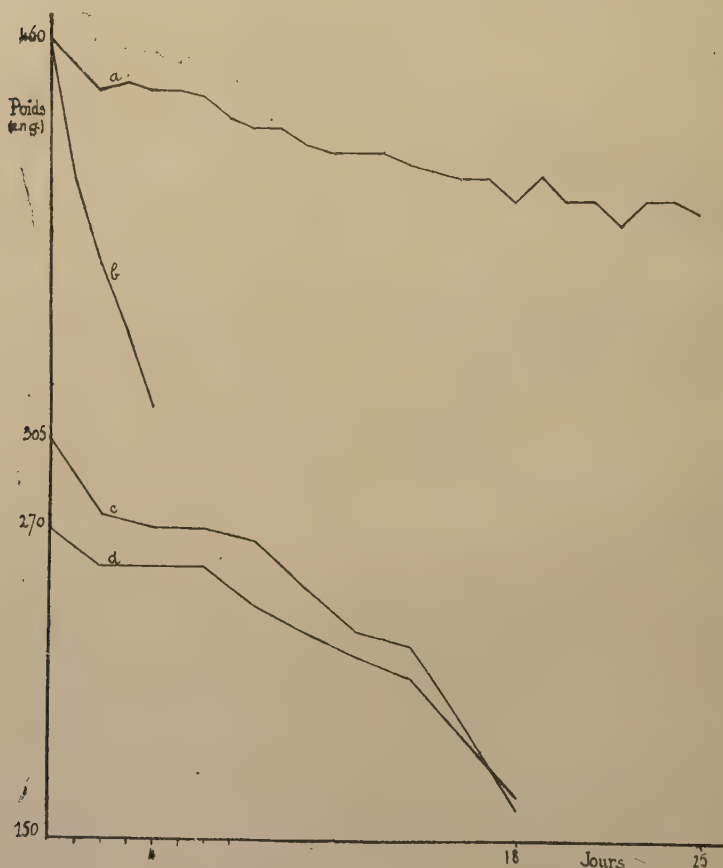
Les animaux subissent une chute de poids plus ou moins rapide, suivant le mode d'inanition. Parmi les courbes que nous avons obtenues en notant chaque jour le poids des cobayes, nous avons choisi les plus typiques et nous les avons placées côte à côte sur le même tableau dans un but de comparaison. Nous y avons ajouté un exemple de courbe de poids dans l'inanition totale.

Si nous considérons la courbe de poids des cobayes soumis à l'inanition partielle carencée, nous remarquons qu'elle s'infléchit assez lentement au début et plus rapidement vers la fin.

Dans l'inanition partielle équilibrée, les animaux maigrissent plus lentement, la courbe de poids est

moins rapidement descendante, plus irrégulière et caractérisée par des paliers et même de légers ressauts.

Des faits analogues sur le poids des cobayes dans l'inanition partielle ont déjà été signalés par Mouriquand, Leulier, Siméon et Finck (50).



Exemples de courbes de poids dans :
a : l'inanition partielle équilibrée,
b : l'inanition totale.
c et *d* : l'inanition partielle carencée.

SURVIE DES ANIMAUX ET INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE.

En été, les animaux soumis à l'inanition partielle équilibrée avec 5 gr. d'orge, 10 gr. de foin et 5 cm³ de jus de citron vivent 50 à 60 jours et conservent jusqu'à la fin un appétit vorace, tandis que ceux qui sont au régime de l'inanition partielle carencée avec 5 gr. d'orge et 10 gr. de foin sans jus de citron, perdent leur appétit au bout de quelques jours et meurent entre le 15^e et le 30^e jour.

Pour ces derniers faits également, nous sommes d'accord avec les auteurs précédemment cités; mais il est à noter que la survie des cobayes est sous la dépendance étroite de la température. Les résultats précédents ont été obtenus en été par une température moyenne de 20°. Mais en hiver, avec une température moyenne de 10°, la même ration ne permet pas une survie de plus de 4 ou 5 jours. Pour obtenir la même survie dans ces conditions de température, il est nécessaire de doubler la ration d'été. Pour les mêmes raisons, il est difficile d'expérimenter en hiver sur l'inanition totale; les cobayes meurent en 2 ou 3 jours, souvent moins, alors qu'en été on obtient couramment une survie de 5 ou 6 jours.

Ces faits se comprennent aisément, si l'on considère que le cobaye, animal de petite taille, présente une surface corporelle assez considérable par rapport à son poids et rayonne par suite une grande quantité de chaleur.

Si on ne donne pas à l'animal un supplément de nourriture pour compenser cette perte de calories, il

consommara ses réserves avec plus de rapidité et la durée de sa survie sera abrégée.

Par conséquent, la température ayant une grosse influence sur le métabolisme du cobaye, il faudra en tenir compte si l'on veut établir une ration capable d'amener une survie convenable des animaux dans l'inanition partielle.

CHAPITRE IV

Quelques recherches sur l'urine de cobaye au régime du chenil et pendant l'inanition simple ou partielle

L'urine étant une des principales voies d'élimination des déchets de la nutrition, son étude peut fournir des indications précieuses sur le métabolisme d'un être vivant. Les recherches que nous avons entreprises sur l'urine de cobaye, n'ont pas la prétention d'être une étude complète ; nous nous sommes contenté de doser les éléments qui nous ont paru les plus importants et les plus intéressants.

Les déterminations que nous avons effectuées portent sur :

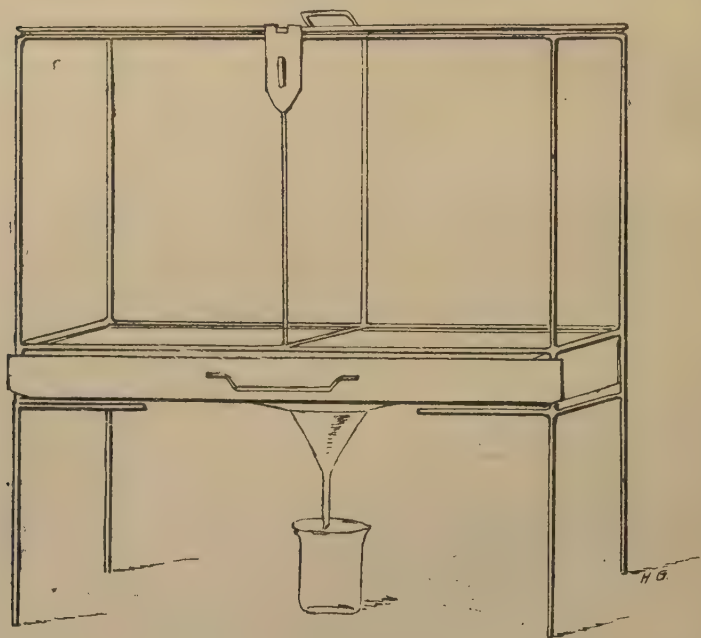
le volume,
la réaction,
l'ammoniaque,
l'urée

le rapport $\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobromite}}$

l'acide urique,
les phosphates,
les corps cétoniques.

MOYEN EMPLOYÉ POUR RECUEILLIR L'URINE :

Il est utile de donner quelques indications sur la façon dont l'urine a été recueillie. Les cobayes en expérience sont placés dans des cages en fil de fer galvanisé, dont le modèle a été établi par notre camarade, le Pharmacien-Lieutenant A. Siméon.



Dimensions : Hauteur 42 cm. Largeur 42 cm. Profondeur 28 cm.

Pour la commodité et la clarté du dessin, le grillage qui forme les parois de la cage et la séparation médiane n'a pas été représenté.

Ces cages sont séparées par une cloison médiane en deux compartiments individuels ; elles sont munies d'un double fond en zinc que l'on peut facilement enlever comme un tiroir, pour le nettoyage ; ce double fond est régulièrement déprimé vers le centre suivant deux diagonales et percé de trous ; un entonnoir est luté par dessous au moyen de paraffine et l'urine qui s'écoule va se collecter dans un récipient placé sous l'entonnoir. Le tiroir de zinc doit être soigneusement paraffiné pour éviter tout contact entre l'urine et le métal et abondamment saupoudré de fluorure de sodium afin d'empêcher les fermentations qui se produiraient facilement, en été surtout (voir fig. ci-dessus).

Chacun de nos dosages a été effectué sur l'urine mélangée de 3 ou 6 cobayes, le plus souvent 6 ; chacun de nos chiffres exprime le résultat fourni par un cobaye moyen en 24 heures.

VOLUME DE L'URINE

Urine de cobaye normal :

Dans une première série d'expériences, nous avons mesuré l'urine de 6 cobayes recevant comme nourriture du foin, du pain mouillé, et surtout des légumes frais (carottes, choux, salade).

Voici, en centimètres cubes, le volume moyen d'urine émise par un cobaye en 24 heures :

45,3	34,8
49,6	28,6
45,5	42,6
82	45,3
28,5	
50,3	Moyenne : 41 cm ³ 7
47,3	Chiffres extrêmes {
24,3	
17,5	
	17 cm ³ 5
	82 cm ³

Urine du cobaye à l'inanition partielle équilibrée :

Expérience ayant porté sur 6 cobayes recevant comme nourriture : Foin : 5 g. ; orge : 10 g. ; jus de citron : 5 cm³ ; eau : 20 g.

Quantité moyenne d'urine par cobaye et par 24 h. à partir du 4^e jour d'expérimentation jusqu'au 48^e jour :

4 ^e jour	18 cm ³ 6	20 ^e jour	5 cm ³
5 ^e —	13 » 3	21 ^e —	10 »
6 ^e —	11 » 2	22 ^e —	10 »
7 ^e —	7 » 6	23 ^e —	8 » 3
8 ^e —	10 »	24 ^e —	8 » 3
9 ^e —	7 » 5	25 ^e —	7 »
10 ^e —	7 » 3	27 ^e —	8 » 6
11 ^e —	11 » 6	28 ^e —	3 » 3
13 ^e —	6 » 6	29 ^e —	6 » 6
15 ^e —	5 » 8	30 ^e —	5 » 8
16 ^e —	7 » 1	31 ^e —	6 » 6
17 ^e —	6 » 5	34 ^e —	8 » 3
18 ^e —	6 » 3	35 ^e —	13 » 3

37° jour	5 cm ³	41° jour	5 cm ³ 8
38° —	4 »	48° —	4 » 1
39° —	5 » 8		

Moyenne : 7 cm³ 5.

Chiffres extrêmes { 3 cm³ 3
18 cm³ 6

Urine du cobaye à l'inanition partielle carencée :

Nourriture : Foin : 5 g. ; orge : 10 g. ; eau : 20 g.

Volume moyen d'urine émise par un cobaye et par 24 heures à partir du 4^e jusqu'au 25^e jour de l'expérimentation :

4° jour	5 cm ³ 3	16° jour	2 cm ³ 8
6° —	5 »	17° —	0 » 6
7° —	7 » 2	18° —	2 »
8° —	4 » 2	21° —	3 »
9° —	5 »	22° —	5 »
10° —	1 » 7	23° —	5 » 4
11° —	7 » 5	24° —	6 »
13° —	3 »	25° —	6 »
14° —	3 » 7		

Moyenne : 4 cm³ 3 .

Chiffres extrêmes { 0 cm³ 66
7 cm³ 5

*Urine du cobaye à l'inanition totale
(ne recevant que de l'eau)*

Expérience ayant porté sur 5 séries de 3 cobayes auxquels on faisait prendre à la pipette 8 à 10 cm³ d'eau.

24 h.	2 jours	3 jours	1 jour	5 jours
32,6	26,6	4	13,6	10,5
26,6	19	16	6	
20	26,66	18,3	23	
31,3	15	8,66		
23	34,3	23		

Moy: 26,7 Moy: 24,3 Moy: 13,99 Moy: 14,2

La quantité d'urine émise est variable suivant la quantité d'eau contenue dans les aliments. Elle est abondante avec une nourriture principalement composée de légumes verts qui contiennent 90 % d'eau environ.

Elle diminue beaucoup lorsqu'on réduit la nourriture et la quantité d'eau.

Il est à remarquer que les quantités d'urines éliminées varient d'un jour à l'autre dans de très larges limites. Nous pouvons en effet constater de gros écarts entre les chiffres extrêmes. .

RÉACTION DE L'URINE

Nous avons déterminé l'alcalinité et l'acidité apparente de l'urine à l'occasion du dosage de l'ammoniaque par formoltitration ; ce dosage nécessite en effet la neutralisation préalable de l'urine au moyen d'acide sulfurique décimormal si l'urine est alcaline et de soude décimormale si l'urine est acide, en présence de phtaléine comme indicateur. Le nombre de centimètres cubes trouvés pour 10 centimètres cubes d'urine mesure l'alcalinité ou l'acidité apparente de l'urine.

Les éléments qui font varier la réaction de l'urine

sont, d'après Hugounencq (31) : l'acide urique, les urates acides, l'acide hippurique, les acides gras, l'anhydride carbonique, les carbonates et bicarbonates, l'ammoniaque et les phosphates, surtout les phosphates monométalliques.

Dans l'urine des herbivores, on trouve une grande quantité de carbonates alcalins. Il suffit pour s'en rendre compte, de verser dans l'urine quelques gouttes d'acide chlorhydrique ; il se produit aussitôt une effervescence. Les végétaux contiennent, en effet, une quantité importante de sels organiques d'alcalis (malates, tartrates, citrates acides de potassium que la combustion dans l'organisme, aussi bien que la calcination *in vitro* transforme en carbonates alcalins) ; ce sont ces carbonates qui déterminent l'alcalinité de l'urine des herbivores. L'urine de cobaye au régime du chenil comme celle des autres herbivores est alcaline. Nous avons dosé son alcalinité et son acidité apparente au régime normal, puis sous l'influence de différents régimes.

Nos chiffres indiquent en centimètres cubes la quantité de soude ou d'acide sulfurique décimormal qu'il a fallu employer pour neutraliser 10 centimètres cubes d'urine.

Cobaye normal.

Réaction alcaline		0,7	d'acide sulfurique N/10	
—	—	0,7	—	—
—	—	3	—	—
—	—	1,4	—	—
—	—	3,1	—	—
—	—	1,7	—	—

Cobaye à l'inanition partielle équilibrée.

Chiffres notés, en centimètres cubes, du 4^e jour jusqu'au 48^e jour :

4 ^e jour	Réaction alcaline	2,15	d'acide sulfurique N/10
5 ^e	—	1,6	—
6 ^e	—	3,5	—
8 ^e	—	2,2	—
9 ^e	—	1,5	—
10 ^e	—	1,25	—
13 ^e	—	2,2	—
15 ^e	—	2,3	—
16 ^e	—	3,25	—
17 ^e	—	1,7	—
18 ^e	—	0,52	—
20 ^e	— Réaction acide	0,2	de soude N/10
21 ^e	—	0,3	—
22 ^e	—	0,3	—
23 ^e	— Réaction alcaline	0,2	d'acide sulfurique N/10
24 ^e	—	0,25	—
25 ^e	—	0,3	—
27 ^e	—	2,75	—
28 ^e	—	2,2	—
29 ^e	—	1,3	—
30 ^e	— Réaction acide	0,4	de soude N/10
31 ^e	— Réaction alcaline	1,2	d'acide sulfurique N/10
34 ^e	—	0,3	—
35 ^e	— Réaction acide	0,6	de soude N/10
37 ^e	—	0,1	—

38°	—	Réaction alcaline	1,6	d'acide sulfurique N/10
39°	—	—	1,4	—
41°	—	—	2,3	—
48°	—	Réaction acide	0,2	de soude N/10

Cobaye à l'inanition partielle carencée.

Chiffres notés, en centimètres cubes, à partir du 4° jusqu'au 25° jour :

4°	jour	Réaction alcaline	2,15	d'acide sulfurique N/10
6°	—	—	2,8	—
8°	—	—	4,1	—
10°	—	—	2,4	—
13°	—	—	3,25	—
16°	—	—	1,9	—
17°	—	—	1,1	—
18°	—	Réaction acide	1,6	de soude N/10
21°	—	—	6	—
23°	—	Réaction alcaline	1,8	d'acide sulfurique N/10
24°	—	—	0,8	—
25°	—	Réaction neutre		

Cobaye à l'inanition totale,

1 ^{er}	jour	Réaction alcaline	0,9	d'acide sulfurique N/10
	—	—	0,4	—
	—	—	0,2	—
2°	jour	Réaction acide	1,8	de soude N/10
	—	—	3	—
		Réaction neutre		

3 ^e jour	Réaction	acide	4,3	de	soude	N/10
—	—	—	12,8	—	—	—
—	—	—	3,8	—	—	—
4 ^e jour	Réaction	acide	5	—	—	—
—	—	—	6,8	—	—	—
—	—	—	3,9	—	—	—
5 ^e jour	Réaction	acide	7,7	—	—	—

L'alcalinité de l'urine de cobaye au régime du che-
nil varie dans de très larges limites. Ces variations
rendent difficile l'établissement d'une moyenne qui
représenterait inexactement la réalité.

Dans l'inanition totale, l'urine devient acide dès
le deuxième jour de jeûne ; par suite de la dispari-
tion des carbonates, facteur d'alcalinité et de l'appa-
rition en plus grande quantité de phosphates acides.
L'urine devient alors claire et limpide, comme celle
d'un carnivore auquel le cobaye inanitié peut d'ail-
leurs être comparé, puisqu'il se nourrit de sa propre
substance. Il est à remarquer que les acides cétoni-
ques n'interviennent pas dans le changement de réac-
tion de l'urine puisque, nous l'avons vu plus haut l'ina-
nition ne fait pas augmenter les corps cétoniques.

Dans l'inanition partielle carencée ou non, la quan-
tité de nourriture étant très réduite, il en résulte éga-
lement une réduction des carbonates de l'urine. Com-
me d'autre part l'animal maigrit et consomme ses
propres tissus, l'urine a une tendance à s'acidifier
comme dans l'inanition totale, et devient alternative-
ment acide et alcaline.

URÉE

Origine de l'urée :

L'urée, produit principal de la désassimilation des matières protéiques, a comme précurseur l'ammoniaque, les carbamates, les acides aminés et peut-être, dans une faible proportion, l'acide urique.

Par l'ingestion de sels d'ammonium chez le chien, il a été prouvé que l'organisme était capable de transformer l'ammoniaque en urée. Or, il existe dans le sang du carbamate d'ammonium ; ce sel s'accumule dans le sang et l'urine de chiens munis d'une fistule d'Eck. Si on enlève complètement le foie, les sels ammoniacaux s'accumulent dans l'urine, tandis que l'urée diminue. On admet que les carbamates sont des produits normaux de la désintégration des protéides que le foie arrête et transforme en urée. L'urée se formerait donc à partir de l'ammoniaque par déshydratation du carbonate d'ammoniaque avec production intermédiaire de carbamate.

Les acides aminés comme producteurs d'ammoniaque fournissent de l'urée, mais on admet que l'urée peut provenir directement des acides aminés par une réaction d'oxydation accompagnée d'une synthèse. C'est la théorie de Hofmeister (38).

Avec l'arginine, l'urée prendrait naissance par simple hydrolyse. Ce corps se dédouble *in vitro* en urée et ornithine et ce même dédoublement est opéré par une diastase, l'arginase, trouvée dans différents organes.

On a émis l'hypothèse que l'acide urique pouvait se détruire avec production d'urée, car on avait remarqué que l'urine n'élimine à l'état d'acide urique qu'une partie des purines ingérées, mais on a actuellement une tendance à admettre plutôt que l'acide urique est inattaquable par l'organisme et que les purines peuvent donner des produits de dégradation autres que l'acide urique.

En somme, le principal précurseur de l'urée est le carbamate d'ammoniaque.

Le dosage de l'urée a été effectué par la méthode à l'hypobromite de soude au moyen de l'uréomètre de Bouriez.

Voici les chiffres que nous avons obtenus chez le cobaye normal, puis dans l'inanition totale, l'inanition partielle équilibrée et l'inanition partielle carencée.

Urée du cobaye normal :

0 g. 12	0 g. 19	Moyenne : 0 g. 17	
0 » 18	0 » 19	Chiffres extrêmes	} 0,19
0 » 16	0 » 18		
			} 0,12

Urée du cobaye à l'inanition partielle équilibrée

Chiffres notés du 4° au 48° jour :

4° jour 0 g. 45	9° jour 0 g. 08	16° jour 0 g. 01
5° — 0 » 09	10° — 0 » 08	17° — 0 » 10
6° — 0 » 07	13° — 0 » 09	18° — 0 » 12
8° — 0 » 12	15° — 0 » 07	19° — 0 » 12

20° — 0 » 15	28° — 0 » 04	37° — 0 » 10
21° — 0 » 10	29° — 0 » 10	38° — 0 » 07
22° — 0 » 15	30° — 0 » 07	39° — 0 » 08
23° — 0 » 10	31° — 0 » 10	41° — 0 » 09
24° — 0 » 11	31° — 0 » 09	48° — 0 » 06
27° — 0 » 08	35° — 0 » 15	

Urée du cobaye à l'inanition partielle carencée

Chiffres notés du 4° au 24° jour.

4° jour 0 g. 37	10° — 0 » 02	18° — 0 » 08
5° — 0 » 04	13° — 0 » 07	21° — 0 » 08
6° — 0 » 05	16° — 0 » 13	23° — 0 » 23
8° — 0 » 05	17° — 0 » 03	24° — 0 » 23
		25° — 0 » 23

Urée du cobaye à l'inanition totale.

1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour
0 g. 36	0 g. 48	0 g. 44	0 g. 40	0 g. 22
0 » 42	0 » 74	0 » 46	0 » 24	
0 » 49	0 » 39	0 » 38	0 » 71	
0 » 36	0 » 64	0 » 62		

Moyenne 0 » 40 0 » 56 0 » 47 0 » 45

De l'examen des chiffres précédents, il résulte qu'un cobaye du poids moyen de 400 à 500 grammes soumis à un régime normal, élimine en moyenne 0 gr. 17 d'urée par 24 heures.

L'inanition totale et l'inanition partielle provoquent dans l'élimination de l'urée des perturbations considérables. Nous avons pensé qu'il serait intéressant et

utile pour l'interprétation des faits, de comparer les résultats obtenus avec ceux qui ont été observés chez les carnivores.

Voyons par conséquent ce qui se passe chez les carnivores soumis à l'inanition totale : au début, l'élimination de l'urée est normale et soumise à l'influence du régime antérieur, puis l'azote diminue. « Le régime de moindre dépense azotée se maintient sensiblement au même niveau pendant la majeure partie de l'inanition. Cette phase correspond véritablement à une utilisation minimum d'azote pour l'organisme ». Au moment où l'épuisement des réserves graisseuses est complète, vers la fin de l'inanition, de nouveau, l'azote urinaire augmente sensiblement, c'est le signe d'une déchéance rapide et d'une mort prochaine » (Richet) (62).

Chez le cobaye soumis à l'inanition totale, à l'inverse de ce qui se passe chez les carnivores, l'urée augmente immédiatement d'une façon très notable et se maintient jusqu'à la mort, bien au-dessus de la normale. Le même fait a été observé chez le lapin par Heymans (30) et Bothlingk (62).

Nous avons également noté chez les mêmes cobayes une augmentation parallèle de l'urée dans le sang. Voici comment on peut interpréter ces faits : sous l'influence de l'inanition brusque, les carnivores passent subitement d'un état d'alimentation riche en azote à un autre qui en est plus pauvre. Les herbivores au contraire habitués à se nourrir d'aliments pauvres en azote consomment pendant le jeûne leurs propres albumines et deviennent carnivores,

D'autre part, il faut tenir compte aussi de la durée d'inanition relative et de la taille des animaux. La durée de l'inanition est très variable suivant les espèces ; tandis qu'un homme résiste de 4 à 6 semaines, un chien 30 à 40 jours, le cobaye ne résiste pas au-delà de 5 à 7 jours. Cela tient, du moins en partie, à ce que le cobaye, animal de petite taille, est obligé pour maintenir sa température constante, de produire proportionnellement à son poids beaucoup plus de chaleur que les animaux de plus grande taille. C'est pourquoi la température a une grande influence sur la durée de l'inanition ; nous avons vu des cobayes succomber en moins de deux jours en hiver, par une température de 9° à 12°, tandis que au début de l'été ils survivaient facilement 5, 6 ou 7 jours.

Aussi, tandis qu'un chien met 30 jours ou plus à consommer ses réserves, le cobaye, animal à métabolisme rapide, les consomme en 4 ou 5 jours et perd pendant ce peu de temps, autant de poids relativement qu'un chien en 1 mois. Dès lors, il ne faut pas s'étonner de constater pendant l'inanition totale, qu'il y ait beaucoup d'urée dans l'urine d'un animal qui consomme ses propres albumines aussi rapidement que le cobaye et qu'il y en ait peu, au contraire, dans l'urine d'un carnivore qui ne les consomme que très lentement.

Il n'en est pas de même dans l'inanition partielle carencée ou équilibrée. Dès le deuxième jour, l'urée diminue d'une façon considérable et se maintient à un taux très bas pendant la plus grande partie de l'expérimentation,

La ration réduite donnée aux cobayes leur permet d'économiser leurs réserves ; ils ne les consomment que lentement comme les carnivores à l'inanition totale et par suite on ne trouve que peu d'urée dans l'urine.

L'urée augmente vers la fin dans l'inanition partielle carencée ; cela est dû à ce que, sous l'influence du scorbut, l'animal perd l'appétit, laisse une partie de sa maigre ration et se trouve presque dans les conditions de l'inanition totale ; dès lors, la chute de poids s'accroît, l'urée est produite en plus grande quantité et il meurt.

Dans l'inanition partielle équilibrée, l'élimination de l'urée subit des variations, mais reste faible pendant toute la durée de l'expérimentation. On n'observe pas, à la fin, d'augmentation brusque d'urée, car l'animal conserve son appétit jusqu'au bout.

AMMONIAQUE

Par désamination de leurs acides aminés, les protéiques fournissent à l'urine, entre autres déchets azotés, de l'ammoniaque. Dans l'urine de l'homme normal, l'azote ammoniacal représente 2 à 5 % de l'azote total. L'ingestion d'acides minéraux augmente la quantité d'ammoniaque urinaire, tandis que l'ingestion d'alcalis fixes tels que le bicarbonate de soude ou le régime végétal la diminue.

Voyons quelles sont chez l'homme les variations de ce corps pendant l'inanition. Différents auteurs, Cath-

cart (11), E. et O. Freund (23), Brugsch (9), Wilson et Hawk (76) notèrent pendant le jeûne une forte excrétion de l'ammoniaque urinaire passant par un maximum et diminuant par là suite. Chez le jeûneur de Labbé et Nepveux (35) l'ammoniaque s'est élevée un peu au-dessus de la normale au début pour tomber par la suite bien au-dessous du taux normal.

Le jeûne, en effet, amène une production exagérée d'acides sulfurique, phosphorique et surtout d'acides cétoniques contre laquelle l'organisme se défend en élaborant de l'ammoniaque destinée à neutraliser ces acides. La production d'ammoniaque, chez l'homme, constitue donc le mécanisme par lequel son organisme résiste à l'intoxication acide.

L'urine des herbivores contient normalement peu d'ammoniaque, l'alimentation végétale apportant une quantité de bases plus que suffisantes pour assurer la neutralisation des acides, l'ammoniaque demeure disponible pour la fabrication de l'urée ; c'est là la théorie classique.

D'après Oppenheimer (55), l'ingestion d'acide minéral chez le lapin ne provoque pas comme chez le chien une augmentation de l'ammoniaque, il en conclut que la production d'ammoniaque comme réaction de défense contre l'intoxication par les acides ne paraît pas exister chez les herbivores. Il s'ensuit que ces animaux doivent être plus sensibles que les carnivores à l'intoxication acide, c'est en effet ce que dit Arthus (3) :
« Les herbivores résistent infiniment moins que les carnivores à l'empoisonnement acide, des quantités

d'acides très faibles produisent des accidents ; on doit rapprocher de ce fait la pauvreté extrême de l'urine des herbivores et notamment du lapin en sels ammoniacaux, que cette pauvreté ait pour cause une transformation plus rapide et plus complète de l'ammoniaque en urée par le foie ou une production réduite de l'ammoniaque dans les tissus. »

Contrairement à ce qui se passe chez l'homme, par conséquent, l'ingestion d'acides minéraux, d'après les auteurs précédemment cités, n'a aucune influence sur la production d'ammoniaque.

Il en est de même pour le bicarbonate de soude : D'après Mouriquand et Leulier (48) des cobayes inanitiés recevant du bicarbonate de soude éliminent la même quantité d'ammoniaque que les animaux témoins.

Nos travaux confirment ce qui a déjà été entrevu sur l'urine des herbivores.

Nos dosages d'ammoniaque ont été effectués par la méthode de Ronchèse (78). Par cette méthode, on dose à la fois l'azote de l'ammoniaque et l'azote des acides aminés ; les résultats sont donc entachés d'une légère erreur par excès mais comme la quantité d'acides aminés que contient l'urine est très faible, l'erreur peut être considérée comme négligeable.

Voici les résultats que nous a donnés l'analyse de l'urine de cobaye ; les dosages ont été effectués sur l'urine mélangée, de 3 cobayes et les chiffres exprimés en milligrammes la quantité d'ammoniaque éliminée par cobaye et par jour.

Cobaye normal :

4 mg. 8	5 mg. 8	Moyenne : 5 mg. 3
3 » 4	7 » 6	Chiffres extrêmes {
6 » 5	4 » 8	
		3 mg. 4
		7 mg. 6

Cobayes au régime de l'inanition totale (série de 3 cobayes) :

1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour
8 mg. 6	13 mg.	2 mg. 6	1 mg. 6	0 mg. 5
6 »	8 »	0 » 1	0 » 2	
6 »	0 » 6	0 » 6	1 » 4	
0 » 6				

Cobayes au régime de l'inanition partielle équilibrée (série de 3 cobayes ; chiffres notés du 4^e au 48^e jour) :

4 ^e jour	3 mg. 5	20 ^e jour	1 mg. 4	34 ^e jour	1 mg. 7
5 ^e —	7 » 4	21 ^e —	2 » 2	35 ^e —	3 » 1
6 ^e —	2 » 2	22 ^e —	1 » 5	37 ^e —	1 » 6
10 ^e —	1 » 9	23 ^e —	0 » 4	38 ^e —	2 » 2
13 ^e —	1 » 1	24 ^e —	1 » 1	39 ^e —	2 » 8
15 ^e —	0 » 7	27 ^e —	1 » 4	41 ^e —	6 » 6
16 ^e —	0 » 6	28 ^e —	1 » 8	48 ^e —	2 » 2
17 ^e —	1 » 3	29 ^e —	0 » 8		
18 ^e —	0 » 5	31 ^e —	4 »		

Cobayes au régime de l'inanition partielle carencée

(Chiffres notés du 4^e au 25^e jour) :

1 ^e jour	3 mg. 8	13 ^e jour	1 mg. 3	23 ^e jour	3 mg. 6
5 ^e —	4 » 3	16 ^e —	0 » 2	24 ^e —	0 » 9
6 ^e —	3 » 9	17 ^e —	0 » 9	25 ^e —	0 » 6
8 ^e —	1 » 8	18 ^e —	0 » 4		
10 ^e —	0 » 8	21 ^e —	0 » 6		

L'examen de ces chiffres montre que, pendant l'inanition totale, le taux d'ammoniaque se maintient aux environs du chiffre normal pendant les deux premiers jours, puis baisse d'une façon notable les 3^e, 4^e et 5^e jours bien que l'urine devienne de plus en plus acide. Mouriquand et Leulier (18) ont déjà signalé une réduction du taux de l'ammoniaque excrétée chez des cobayes inanitiés, l'urine de ces animaux était pourtant acide et leur réserve alcaline avait baissé d'une façon considérable.

Il en est de même au cours de l'inanition partielle équilibrée ou carencée, la quantité d'ammoniaque éliminée baisse rapidement et reste très faible même quand l'urine s'acidifie.

Dans l'inanition partielle équilibrée, cependant, le taux d'ammoniaque se relève vers la fin jusqu'à son taux normal.

Nous pouvons donc conclure que, contrairement à ce qui se passe chez les carnivores, la production d'ammoniaque comme réaction de défense contre l'empoisonnement acide n'existe pas chez le cobaye.

La théorie de Nash et Bénédicte ne peut donc pas

s'appliquer au cobaye ; ces auteurs ont émis l'idée « que le rein fabrique l'ammoniaque en décomposant l'urée du sang qui traverse l'organe et que cette ammoniaque est employée pour saturer les acides ; les sels ammoniacaux ainsi formés passent en partie dans l'urine, en partie dans la circulation sanguine ».

Ambard L., et Schmid F. (2) ont énoncé la même opinion. Ce défaut de production d'ammoniaque ne saurait être attribué, d'après Mouriquand et Leulier, « à une lésion rénale provoquée par l'acidité de l'urine puisque des cobayes recevant des doses considérables de bicarbonate de soude par rapport à leur poids donnent des résultats comparables à ceux obtenus pour les animaux témoins » (48). Il est peut-être dû, comme l'indique Arthus (3), à une transformation plus rapide et plus complète de l'ammoniaque en urée par le foie, c'est une hypothèse qui s'accorde bien d'ailleurs avec les chiffres très faibles que nous a fournis le rapport de Maillard dans l'inanition simple ou partielle.

RAPPORT DE MAILLARD MODIFIÉ SUIVANT LA FORMULE DE DERRIEN

« Ce rapport, d'après Yvon et Michel, mesure la fraction de l'azote uréifiable qui, n'ayant pas été transformée en urée, est restée à l'état d'ammoniaque. Sa dénomination de coefficient ou d'indice d'imperfection uréogénique est juste, s'il est vrai que l'urée, sinon en totalité, du moins en très grande partie, ait pour

précurseurs immédiats le carbonate ou le carbamate d'ammoniaque.

Il est donné par la formule suivante :

N de NH^3 + N des acides aminés

N de NH^3 + N des acides aminés + N de l'urée

Pour obtenir le numérateur de ce rapport, on dose l'ammoniaque qui donne l'azote des sels ammoniacaux plus celui des acides aminés. Pour obtenir le dénominateur, on traite l'urine par l'hypobromite de soude après défécation par l'acétate de plomb, l'azote ainsi dosé est celui de l'urée et de l'ammoniaque. Celui des acides aminés échappe au dosage, mais sa proportion est généralement si faible qu'on peut la négliger sans que le résultat soit notablement faussé » (78).

Chez le cobaye normal, le rapport de Maillard a été trouvé égal à 5,08, chiffre qui se rapproche très sensiblement de celui trouvé chez l'homme au régime végétarien : 5,21 (Yvon et Michel) (78). Voici d'ailleurs les chiffres que nous avons obtenus.

Cobaye normal :

6,39	4,9	Moyenne : 5,08
2,32	6,3	Chiffres extrêmes {
6,39	4,2	

{ 6,39
2,32

Cobaye à l'inanition partielle équilibrée

(Chiffres notés du 8° au 48° jour)

8° jour	4,76	21° —	1,54	31° —	7,82
9° —	4,58	22° —	3,6	34° —	3,2
10° —	3,87	23° —	1,6	35° —	3,08
13° —	1,95	24° —	0,71	37° —	5,9
15° —	2,43	25° —	1,72	38° —	5,08
16° —	1,22	27° —	5,6	39° —	5,4
17° —	1,36	28° —	5,5	48° —	5,6
18° —	1,8	29° —	3,04		
20° —	0,83	30° —	2		

Cobaye à l'inanition partielle carencée

(Chiffres notés du 8° au 25° jour)

8° jour	5,56	16° —	1,03	21° —	1,23
10° —	5,17	17° —	4,97	23° —	2,6
13° —	3	18° —	0,54	24° —	0,73
				25° —	0,43

Cobaye à l'inanition simple

1 ^{er} jour	2° jour	3° jour	4° jour	5° jour
5,75	3,69	1,1	0,75	0,39
2,4	8,12	0,13	0,15	
2,19	3,69	0,23	0,37	
0,39	0,23			
Moyenne : 2,68	3,93	0,48	0,42	

L'examen des chiffres précédents montre que dans l'inanition partielle ou totale, le rapport, à peu près normal au début, alors que la composition de l'urine est encore soumise à l'influence du régime antérieur, diminue, d'une façon très nette par la suite. Ce fait a déjà été signalé par Mouriquand et Leulier (48). Ces auteurs ont montré que « le cobaye inanitié à l'eau simple n'élimine pas plus d'ammoniaque que le cobaye normal et que le rapport de l'azote titrable au formol à l'azote titré par l'hypobromite va en décroissant, bien que l'urine prenne rapidement une réaction acide ».

C'est l'inverse de ce qui se passe chez l'homme ; Fontès et Yovanovitch (22) en effet, ont signalé une élévation nette et progressive du rapport Maillard-Derrien chez un sujet soumis à une inanition de trois jours, Mais nous avons vu plus haut que, chez l'homme, l'inanition provoquait une diminution du taux de l'urée et une forte élimination d'ammoniaque. Inversement, chez le cobaye soumis au même régime, l'urée augmente dans l'urine et l'ammoniaque diminue, d'où le renversement du rapport.

Dans l'inanition partielle carencée et équilibrée l'urée et l'ammoniaque diminuent. Mais la diminution de l'ammoniaque est proportionnellement plus forte et fait baisser le rapport.

Dans l'inanition partielle équilibrée, à partir du 28^e jour, le rapport Maillard-Derrien se relève et se maintient à peu près au niveau de la normale jusqu'à la fin du régime.

Il semble résulter de ces expériences que le cobaye

inanité a un pouvoir uréogénétique plus considérable qu'à l'état normal puisqu'il élimine sous forme d'urée presque tout son azote uréifiable et n'en laisse qu'un très faible pourcentage à l'état d'ammoniaque.

D'autre part, tandis que chez l'homme, la détermination du coefficient de Maillard-Derrien est un moyen de déceler l'acidose, il n'en est pas ainsi chez le cobaye puisque, comme nous l'avons vu plus haut, la production d'ammoniaque est indépendante de la quantité d'acide produite ; on peut conclure par conséquent que, chez le cobaye tout au moins et peut-être chez l'herbivore en général, la détermination du coefficient de Maillard ne peut donner aucune indication sur l'acidose.

ACIDE PHOSPHORIQUE

L'acide phosphorique provient en partie des phosphates préformés apportés par les aliments végétaux, le reste provient des protides et des lécithines. Le phosphore est éliminé à la fois par la voie intestinale et par la voie rénale. Quand les aliments sont riches en chaux comme dans le régime végétal, l'élimination se fait surtout par la voie intestinale, quand le régime fournit une urine acide, la principale voie d'excrétion du phosphore est le rein. Il s'ensuit que la principale voie d'excrétion est le rein chez les carnivores, les fèces chez les herbivores.

L'élimination du phosphore augmente chez l'animal à jeun. Il provient des nucléoprotéides détruits

et aussi des os. Et presque tout le phosphore éliminé, l'est alors par le rein.

Différents auteurs ont étudié l'excrétion des phosphates pendant le jeune, chez l'homme. Bénédic (7), Cathcart (11), Van Hoogenhuyze et Kerploegh (73), F. et O. Freund (23), Lehman, Müller, Munk, Senator et Zuntz (39), Wilson et Hawk (76) notèrent tous une augmentation des phosphates avec un maximum vers le 3^e et le 4^e jour, puis une diminution.

Chez le cobaye à l'inanition, nous avons observé également une augmentation des phosphates urinaires avec un maximum le 2^e jour, mais dès le 4^e jour, on observe le retour au taux normal.

Le phosphore a été dosé par la méthode classique de Neumann, et les résultats ont été exprimés en anhydride phosphorique.

Voici les chiffres que nous avons obtenus comparés avec ceux du régime équilibré.

Régime équilibré :

1 g. 36	par litre	soit	0 g. 025	par cobaye	et par jour
1 » 66	—		0 » 019	—	
2 » 61	—		0 » 021	—	

Inanition totale :

1 jour	2 g. 91	p. litre,	0 g. 018	par cobaye	et par jour
2 —	2 » 99	—	0 » 077	—	
3 —	3 » 99	—	0 » 033	—	
4 —	4 » 28	—	0 » 025	—	

Chez le cobaye comme chez l'homme, l'inanition amène donc une élimination plus considérable des phosphates par l'urine.

ACIDE URIQUE

L'acide urique a pour origine la désintégration des nucléoprotéïdes. L'homme et les animaux en éliminent normalement une faible quantité ; l'homme par exemple en élimine 0 gr. 40 à 0 gr. 80 par jour. Cette quantité est augmentée naturellement par ingestion d'aliments riches en purines.

Pendant le jeûne, divers auteurs, Ranke, Marès, Horbaczewski, Sadowene (62) ont observé chez l'homme une diminution de l'acide urique éliminé par l'urine.

Nous avons dosé l'acide urique dans l'urine du cobaye, au cours du régime équilibré et pendant l'inanition totale. Les méthodes classiques de dosage ne nous ont pas paru applicables à l'urine de cobaye. Ainsi avec la méthode de Ronchèse, une des plus répandues, on obtient un liquide impossible à filtrer ; la centrifugation ne donne pas de meilleurs résultats. Avec la méthode de Denigès, on peut avoir des erreurs par formation de sulfure d'argent peut-être, si les cobayes ont mangé du choux. Aussi avons-nous employé une méthode plus rapide et plus simple.

C'est le procédé Grigaut de dosage de l'acide urique dans le sang appliqué à l'urine. Le principe de la méthode repose sur la production d'une coloration

bleue qu'on observe lorsqu'on traite l'acide urique par l'acide phosphomolybdique et le carbonate de soude. Une méthode basée sur le même principe a été publiée par M. E. Riegler (63).

Nous avons employé la technique suivante : On prend un centimètre cube d'urine que l'on dilue à 10 cm³. A 5 cm³ de cette solution on ajoute 1 cm³ du réactif phosphotungstique, puis 15 cm³ de solution saturée de carbonate de soude. On compare immédiatement la teinte obtenue au colorimètre avec celle d'un tube témoin renfermant 5 cm³ de solution d'acide urique et 0 gr. 05 par litre additionnée de 1 cm³ de réactif phosphotungstique et de 15 cm³ de solution saturée de carbonate de soude.

Par cette méthode, on dose l'acide urique et ses dérivés d'oxydation immédiate, l'alloxane et l'allôxanthine à l'exclusion des bases xanthiques.

Nous avons dosé l'acide urique chez le cobaye au régime équilibré et au régime de l'inanition totale.

Régime équilibré :

0 g. 56 p. litre, soit 0 g. 010 p. cobaye et p. jour	
0 » 44 —	0 » 006 —
0 » 76 —	0 » 005 —
Moy. 0 » 58 —	0 » 007 —

Inanition totale :

1 jour	0 g. 73	p. litre,	soit 0 g. 012	p. cobaye	et p. jour
2 —	0 » 17	—	0 » 004	—	—
3 —	0 » 09	—	0 » 0007	—	—
4 —	0 » 067	—	0 » 0003	—	—

Nous constatons que, chez le cobaye comme chez l'homme, le jeûne diminue l'élimination de l'acide urique, d'une façon très nette. Il paraît logique de conclure que les nucléoprotéides des tissus ne sont pas ou ne sont que très peu désintégrés pendant le jeûne.

CHAPITRE V

Le cholestérol dans l'inanition partielle

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

Le cholestérol est une substance organique qui possède les propriétés physiques des graisses et que, pour cette raison, on classe dans le groupe hétérogène des lipides.

Sa constitution chimique n'est encore pas complètement élucidée, nous savons toutefois que c'est un corps ternaire, de la série aromatique dont la formule brute est $C^{27}H^{46}O$; il possède une fonction alcool secondaire et une double liaison. Etant donnée la présence de la fonction alcool, pour se conformer aux règles de la chimie organique et aux résolutions du Congrès de Chimie de Londres de 1909, on doit la dénommer cholestérol. C'est pourquoi nous avons adopté cette dénomination, bien que celle de cholestérine soit la plus généralement employée.

Le cholestérol est très répandu dans l'organisme animal ; on le trouve dans presque tous les tissus, soit libre, soit éthérifié par des acides organiques et en particulier par les acides oléiques, palmitiques, stéariques, soit sous forme de complexes avec les albumines, soit encore en association avec les lipides.

ORIGINE DU CHOLESTÉROL

Le cholestérol a une double origine : endogène et exogène,

Le cholestérol ingéré provenant de la nourriture animale ou végétale est absorbé dans l'intestin, passe dans les chylofères et de là dans le sang. Un régime riche en cholestérol provoque une augmentation de la cholestérolémie, tandis que la quantité de cholestérol éliminée par les fèces sous forme de coprosterol reste sensiblement constante ; ainsi chez des chiens maintenus plusieurs jours à un régime constant, riche en cholestérol, la cholestérolémie est passée de 1 gr. à 3 gr.

Inversement, un régime pauvre en cholestérol amène une diminution de la cholestérolémie. Rosenthal (65) a remarqué que la nourriture des Allemands pendant la guerre, particulièrement pauvre en corps gras et en viande, avait fait baisser le taux du cholestérol sanguin.

Le taux du cholestérol paraît donc bien être en rapport étroit avec le régime alimentaire, mais ce n'est pas sa seule origine. Plusieurs faits prouvent qu'il a aussi une origine endogène.

Dezani (18) soumit des souris blanches à une alimentation privée de cholestérol ; ces animaux eurent une croissance normale et présentèrent une augmentation de leur contenu global en cholestérol, ce qui implique un processus de synthèse. Le même auteur observa par la suite une élimination notable de cholestérol chez les rats blancs soumis à un régime qui en était totalement privé.

Tannhauser et H. Shraber (70) constatèrent un pourcentage de cholestérol total plus élevé dans l'œuf incubé que dans l'œuf frais, donc synthèse.

J.-A. Gardner et Fox (25) trouvèrent chez l'homme une élimination supérieure à l'ingestion.

Les travaux de Gamble et Blakfan (24), de H.-J. Channon (13), de F. Randles et A. Knudson (59), de K. Reicher (61) confirment ces faits et concluent également à l'origine endogène du cholestérol.

Il est donc bien établi que l'organisme animal est capable de faire la synthèse de ce corps.

Dans quelle partie de l'organisme se fait cette synthèse et quel est le rôle des différents organes dans le métabolisme de la cholestérine ? C'est un problème qui n'a pas encore été résolu, malgré les nombreux travaux parus à ce sujet.

Capsules surrénales.

Ces organes sont particulièrement riches en cholestérol, aussi certains auteurs lui ont-ils attribué un rôle prépondérant dans la formation du cholestérol, tandis que pour d'autres il ne ferait qu'emmagasiner cette substance. Pour Ciaccio (15) les capsules surrénales transformeraient le cholestérol en lipides d'autre nature. Abelous et Soula (1) leur attribuent un rôle cholestérinolytique.

Rate.

Pour Aschoff et Anitschoff (4) la rate serait un organe de réserve du cholestérol. Abelous et Soula (1) lui attribuent un rôle de synthèse du cholestérol aux

dépens de certains acides gras sous l'influence d'une sécrétion endocrine.

Foie.

Le foie élimine du cholestérol par la bile ; il y a un rapport entre le cholestérol biliaire, sanguin et celui ingéré par les aliments. Le foie a donc un rôle éliminateur. On a voulu lui attribuer un rôle dans la mise en réserve du cholestérol, mais rien n'est absolument démontré.

Il semble que le foie ait la propriété de former le cholestérol ; si on l'irrigue artificiellement au moyen de sang saturé de trioléine, il fournit du cholestérol, il a donc un rôle de synthèse.

Le foie aurait aussi pour rôle de détruire les globules rouges en mettant en liberté leur cholestérol qui est versé dans la bile.

La glande thyroïde, l'ovaire, les reins et surtout les poumons possèdent comme l'ont montré Abelous et Soula (1) un pouvoir cholestérinolytique.

RÔLE PHYSIOLOGIQUE DU CHOLESTÉROL

Le cholestérol du sang a un pouvoir antihémolytique et antitoxique.

La résistance des hématies à l'hémolyse dépend de leur teneur en cholestérol et en lécithine. Le cholestérol l'augmente, la lécithine la diminue.

Le rôle protecteur du cholestérol s'exerce vis à vis des saponines hémolysantes, vis à vis du venin de cobra, comme l'a montré l'école française avec Cal-

mette. Il neutralise aussi en partie le pouvoir hémolytique du venin des crapauds, des abeilles, des araignées et de tous les serpents, les hémolysines du botriocéphale et des bactéries.

Iscovesco et Foucaud (32), R. Fabre et Simonnet (20) entre autres, établirent le rôle protecteur du cholestérol vis à vis de substances hémolytiques chimiquement définies.

Stephan Minovici (69) lui attribue un rôle de soutien et d'isolant de la matière nerveuse.

Le cholestérol joue également un rôle important dans la constitution de la membrane cellulaire (perméabilité pour certains corps, d'après Overton) et dans la constitution des tissus. Mayer et Schaeffer (45) ont montré que la teneur en cholestérol des organes, très différente d'un organe à l'autre, était caractéristique d'un organe déterminé. De leurs travaux et de ceux de Terroine (71) résulte également qu'il existe un rapport à peu près constant pour chaque tissu entre sa teneur en acides gras et sa teneur en cholestérol, c'est le coefficient lipocytiqne.

Une autre fonction du cholestérol résulte d'une de ses propriétés physiques les plus importantes, son avidité pour l'eau ; la teneur en eau d'un tissu déterminé est aussi constante que sa teneur en lipides et les tissus qui renferment le plus d'eau sont aussi ceux qui sont les plus riches en cholestérol. Donc le cholestérol a un rôle dans l'imbibition des tissus.

Certains cholestérols d'origine végétale et particulièrement fongique (ergostérine) semblent jouer un rôle énergétique dans la fixation du calcium.

TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons étudié les variations du cholestérol sanguin et de quelques organes du cobaye au cours de l'inanition partielle équilibrée ou carencée.

La méthode de dosage que nous avons choisie est celle de Grigaut (26) :

DOSAGE DU CHOLESTÉROL DU SANG

Dans une petite ampoule à robinet, on mesure exactement 2 cm³ de sérum, puis 13 cm³ d'alcool sodé à 60° et à 0 g. 50 p. 100. On mélange et on ajoute 15 cm³ d'éther ; on bouche l'appareil et on mélange de nouveau.

On laisse reposer, on soutire la couche aqueuse inférieure et on la remplace par 20 cm³ d'eau qu'on fait couler le long des parois de l'ampoule. On abandonne au repos pendant 5 minutes, on soutire l'eau et on procède à un second lavage dans les mêmes conditions.

Après séparation complète des eaux de lavage, l'éther est versé dans une capsule de porcelaine, on y joint les quelques centimètres cubes d'éther qui auront servi à rincer l'appareil et on évapore le tout à siccité au bain-marie.

Il reste dans la capsule un résidu formé de gouttelettes graisseuses que l'on reprend par 5 cm³ de chloroforme. Pour cela, on dissout d'abord ce résidu avec 2 cm³ de chloroforme environ qu'on transvase dans un tube portant un trait de jauge à 5 cm³. On rince

soigneusement la capsule avec le reste du chloroforme employé en plusieurs fois et on complète à 5 cm³ avec le produit de ces lavages successifs.

Pour effectuer la réaction de Liebermann on ajoute aux 5 cm³ de la solution chloroformique, 2 cm³ d'anhydride acétique pur et 3 gouttes normales d'acide sulfurique concentré pur.

D'autre part, on met dans un tube 5 cm³ d'une solution de cholestérol à 0 gr. 06 p. 100 qui sert d'étalon. On ajoute 2 cm³ d'anhydride acétique et 3 gouttes d'acide sulfurique.

Au bout d'une demi-heure, la coloration verte caractéristique de la réaction de Liebermann a atteint dans les deux tubes son complet développement.

On compare les teintes au colorimètre de Dubosq. La quantité de cholestérol contenu dans 100 gr. de tissu ou 100 cm³ de sang sera donnée par la formule

$$X = \frac{0,003 \times h \times 100}{h' \times p}$$

h étant l'épaisseur de la solution étalon ;

h' étant l'épaisseur de la solution à doser ;

p étant le poids de la prise d'essai ou son volume.

DOSAGE DU CHOLESTÉROL DES TISSUS

Les tissus sont mis à digérer au bain-marie dans une solution d'alcool sodé à 70° et à 1 % jusqu'à ce

qu'ils soient complètement désagrégés. On introduit le résidu aqueux dans une ampoule à décantation, on rince le bécber avec 15 cm³ d'éther environ que l'on transvase ensuite dans l'ampoule à décantation et on poursuit comme ci-dessus.

Cette méthode est, d'après Grigaut, exacte à 5 % près.

*
* *

Différents auteurs ont dosé le cholestérol du sang au cours de l'inanition simple et ont observé de l'hypercholestérolémie; Rothschild (66) nota une augmentation chez le lapin, Ellis et Gardner (19) également, Richard E., Shope (67) trouvèrent une augmentation chez l'homme le porc, le chat, le cobaye ; G. Mouriquand et A. Leulier (51) notèrent une augmentation chez le cobaye également. Mais, rien n'a été fait à notre connaissance, dans l'inanition partielle.

Nos résultats ont été exposés dans les deux tableaux ci-contre. Comme terme de comparaison, nous avons inscrit dans une première rangée horizontale, le taux moyen du cholestérol du sang et des organes chez le cobaye normal d'après Mouriquand et Leulier (49).

Nous avons eu parfois des difficultés dans le dosage du cholestérol des surrénales. La solution chloroformique finale renfermant le cholestérol à doser est souvent colorée en jaune par des impuretés ; cette couleur jaune se superposant à la couleur verte de la réaction de Liebermann donne une coloration intermédiaire impossible à comparer avec celle du tube témoin ; voilà pourquoi il nous manque quelques chiffres. Des lavages répétés à l'eau distillée de la

TENEUR EN CHOLESTÉROL DU SANG ET DE QUELQUES ORGANES DU COBAYE
AU COURS DE L'INANITION PARTIELLE ÉQUILIBRÉE

Cobaye normal	N°	Jours d'inanition	moyenne p. 100 d'organe frais chiffres extrêmes	Surrénales		-foie	rate	poumon	sang
				8 %	4,65 — 13,63				
						0,26 %	0,46 %	0,45 %	0,42 p. litre
						0,46 — 0,36	0,27 — 0,71	0,32 — 0,87	0,21 — 0,68
Cobaye	N° 4	11				0,19	0,41		
»	5	9		1,33		0,14	0,31	0,25	
»	6	12		0,94		0,119		0,30	
»	11	11		1,16		0,18	0,31	0,32	0,20
»	12	18		3,22		0,20	0,34	0,37	0,39
»	13	35		4,25		0,25	0,44	0,19	0,29
»	23	17		1,59		0,05	0,09	0,05	
»	31	52		3,02		0,16	0,30	0,26	0,01
»	33	26		2,80		0,26	0,39	0,34	0,08

TENEUR EN CHOLESTÉROL DU SANG ET DE QUELQUES ORGANES DU COBAYE
AU COURS DE L'INANITION PARTIELLE CARENCÉE

Cobaye normal	moyenne p. 100 d'organe frais chiffres extrêmes	Surrénales		foie		rate		poumon		sang	
		8 %		0,26 %		0,46 %		0,45 %		0,42 p. litre	
		4,65 — 13,63		0,16 — 0,36		0,27 — 0,71		0,32 — 0,87		0,21 — 0,68	
<i>Jours d' inanition</i>											
Cobaye N° 1	10			0,22		0,33		0,28			
» 2	15	1,21		0,25				0,26		0,15	
» 3	6	0,41		0,22		0,25		0,15			
» 14	17	2,8		0,37		0,23		0,42		0,50	
» 15	12	traces		0,32		0,27		0,32		0,19	
» 16	21	1,26		0,28		0,46				0,17	
» 17	16			0,21		0,15		0,35		0,29	
» 19	17	5		0,25		0,39		0,29		0,21	
» 20	17	1,13		0,18		0,37		0,34		0,17	
» 25	14	8,65		0,26				0,26			
» 26	22			0,19		0,02		0,08			
» 27		2,73				0,05		0,29			
» 30	9			0,22				0,33		0,17	
» 29	17	0,48		0,16		0,39		0,47		0,29	

solution éthérée dans l'ampoule à décantation sont à recommander, mais ne suffisent pas toujours à faire disparaître cet inconvénient.

L'examen des tableaux montre que, pour le foie, la rate, le poumon, nous avons obtenu des chiffres se rapprochant sensiblement de la moyenne normale. Pour la rate et le poumon cependant ils sont le plus souvent inférieurs au taux normal.

Le cholestérol du sang et celui des surrénales ont subi une baisse très sensible dans l'ensemble. Rarement, nous avons trouvé des chiffres normaux comme 5 et 8,65 % pour les surrénales, 0 gr. 50 et 0,39 % pour le sang.

Le scorbut, d'après Mouriquand et Leulier (49) « s'accompagne de troubles profonds dans le métabolisme du cholestérol des surrénales alors qu'elles sont sans retentissement appréciable sur la cholestérinémie ».

L'abaissement du taux du cholestérol chez le cobaye à l'inanition partielle carencée est-il attribuable au scorbut seul ? Il est permis d'en douter, car ce phénomène s'observe d'une part, chez les animaux non carencés, d'autre part chez les animaux carencés avant l'apparition de tout symptôme scorbutique. Il se peut que dans certains cas les deux causes, carence et inanition, aient combiné leur effet.

Quelques animaux ont été sacrifiés alors qu'ils étaient mourants, ce sont les cobayes n^{os} 3, 15, 27, 2, 23. Chez ces derniers, on observe une diminution encore plus considérable du cholestérol.

L'alimentation insuffisante amène donc une diminution du taux du cholestérol dans le sang et dans les capsules surrénales, tandis que dans le foie, la rate, et le poumon, la proportion de cholestérol paraît rester à peu près normale.

CHAPITRE VI

Urée du sang chez le cobaye à l'inanition totale et partielle

Nous avons étudié l'urémie du cobaye au cours de l'inanition partielle équilibrée et de l'inanition partielle carencée. Nos dosages ont été effectués par la méthode à l'hypobromite de soude (28).

Voyons d'abord, toujours dans un but de comparaison, ce qui se passe chez l'homme. Comme nous l'avons vu plus haut à propos de l'élimination de l'urée, l'homme et les carnivores, en général, éliminent pendant le jeûne une quantité d'urée moins grande qu'en période d'alimentation normale ; l'urée a donc diminué dans le sang.

Cependant, Fontès et Yovanovitch (22) ont noté une augmentation régulière et continue de l'urée sanguine chez le chien au cours de l'inanition. Bang (6) avait signalé un fait analogue chez le lapin soumis au maximum à 6 jours de jeûne.

Georges W. Pucher (58) a étudié les variations de l'urée dans le sang des jeunes chiens privés de nourriture et d'eau. Chez de jeunes chiens âgés de 24 à 36 heures, dont le taux d'urée était en moyenne de

20 cg. 7, il a constaté, après une période de jeûne de 29 à 84 heures, des taux d'urée allant de 0 g. 54 à 1 g. 29. Des animaux âgés de 6 semaines ont montré, dans des conditions expérimentales analogues, une rétention beaucoup moindre d'urée.

Nous avons vu plus haut en étudiant les variations de l'élimination uréique au cours de l'inanition totale chez le cobaye que, dès le premier jour de jeûne, l'augmentation de l'urée était très forte ; nous devons donc nous attendre à trouver une augmentation parallèle de l'urée du sang ; c'est en effet ce que nous avons observé, et voici les chiffres que nous avons obtenus : (l'azotémie du cobaye normal étant de 0 g. 36 p. 1000, d'après Mme Randoin et Mlle Michaux) (60).

2 jours de jeûne	0 g. 75	d'urée	par litre
3	—	0 » 70	---
	—	0 » 84	---
	---	0 » 77	---
4	—	0 » 79	---
	---	0 » 92	---
	---	1 » 12	---
	---	1 » 20	---

L'inanition totale provoque donc chez le cobaye une urémie très nette.

Dans l'inanition partielle carencée, nous avons vu que l'excrétion uréique augmentait 3 ou 4 jours avant la mort de l'animal ; nous avons constaté également une augmentation de l'urée du sang pendant la même période :

jours d'inanition	Urée par litre
6 jours	1 g. 12
22 —	0 » 65
26 —	0 » 82
27 —	1 » 05
23 —	1 » 01
25 —	0 » 86
25 —	0 » 94
25 —	0 » 73

Dans l'inanition partielle équilibrée, on observe en général des chiffres moins forts.

jours d'inanition	Urée par litre
12 jours	1 g. 04
55 —	0 » 52
32 —	0 » 47
52 —	0 » 47
37 —	0 » 86

Au cours de l'inanition partielle carencée, l'animal maigrit d'une façon assez régulière et continue ; vers la fin, quand les symptômes du scorbut se font sentir, il perd l'appétit, ne mange pas toute sa ration et maigrit encore plus rapidement. A ce moment-là, il se trouve presque dans les conditions de l'inanition totale et l'urée augmente rapidement dans le sang.

Au cours de l'inanition partielle équilibrée, l'amai-grissement se produit beaucoup plus lentement, et le poids de l'animal reste parfois stationnaire 2 ou 3 jours consécutifs ; pendant ces périodes, l'animal se trouve en état d'équilibre, sa ration réduite paraît

suffire à ses besoins, la consommation des albumines tissulaires est faible : c'est ce qui explique des chiffres relativement bas comme 0 g. 52 et 0 g. 47 ; tandis que, pendant les périodes d'amaigrissement, le taux de l'urée s'élève rapidement. Les chiffres de 1 g. 12 et de 1 g. 04, trouvés, l'un dans l'inanition partielle carencée au bout du 6^e jour, l'autre dans l'inanition partielle équilibrée au cours du 12^e jour, ont été obtenus en hiver, époque où, à cause de la température basse, l'amaigrissement des animaux était très rapide.

Ces résultats permettent d'interpréter d'une façon satisfaisante les résultats publiés par Mme Randoin et Mlle Michaux (60) sur l'azotémie du cobaye scorbutique. Ces auteurs ont constaté une augmentation du taux de l'urée. Nos expériences sur l'inanition simple ou partielle, équilibrée ou carencée, nous permettent de conclure que l'augmentation de l'urée sanguine ne traduit qu'un trouble secondaire, résultant de l'amaigrissement des animaux, et qu'elle ne doit pas être attribuée spécialement au manque de facteur antiscorbutique mais plutôt à l'inanition.

CHAPITRE VII

Le fer du sang chez le cobaye à l'inanition partielle

Le fer étant un des constituants de la molécule d'hémoglobine qui sert au transport de l'oxygène par les globules, est un des éléments les plus importants du sang. Nous avons voulu rechercher si l'alimentation insuffisante était un facteur d'anémie, et si l'anémie observée dans le scorbut expérimental était due à la carence elle-même ou, comme l'urémie, à un trouble secondaire.

Mouriquand et Bertoye (47) avaient noté que le scorbut expérimental amenait, dès le 20^e jour une anémie considérable, qui allait en s'accroissant jusqu'à la mort. Mouriquand et Leulier (49) ont suivi la marche de cette anémie par des dosages de fer à différentes périodes de la maladie. Ils ont trouvé que, jusqu'au 24^e jour environ, le taux du fer reste voisin de la moyenne normale : 0 g. 53 p. litre.

Au delà du 24^e jour, le taux du fer est constamment abaissé. Ainsi ils ont observé ;

jours d'inanition	fer par litre
au 25° jour	0,44
— 27° —	0,39 et 0,40
— 30° —	0,37 et 0,35
— 31° —	0,27 et 0,21

Quand on cessait d'imposer aux survivants le régime scorbutigène, on constatait le relèvement rapide du taux du fer.

Récemment, Mlle Schoen (37) par la méthode hématologique a constaté l'apparition d'une anémie tardive au 50° jour chez des cobayes soumis à l'inanition partielle équilibrée, et l'apparition d'une anémie rapide chez des cobayes à l'inanition partielle carencée. Nous avons vérifié ces résultats dans les deux modes d'inanition en dosant le fer de la molécule d'hémoglobine.

Il eut été peut-être plus rationnel, pour se rendre compte des variations subies par le fer, de doser cet élément, chez le même animal, au début et à la fin de la période d'inanition partielle. Mais il aurait été difficile de prélever à un cobaye soumis à un tel régime assez de sang pour faire un dosage, sans léser gravement l'animal et compromettre par la même occasion la marche normale de l'expérimentation. C'est pourquoi nous nous sommes contenté d'un dosage à la fin de la période d'inanition ; nous avons pris comme terme de comparaison le chiffre moyen indiqué plus haut, qui est de 0 gr. 53 de fer par litre de sang.

La méthode que nous avons choisie pour doser le fer dans le sang est celle de Fleury (21).

En voici le principe : on prend 2 ou 3 centimètres cubes de sang que l'on mélange, dans une capsule de platine, avec 0 cm³ 5 d'une solution de nitrate de magnésie à 50 %. Après dessiccation au bain-marie, on porte la capsule au moufle et, au bout d'un quart d'heure au maximum, la destruction est achevée ; on dissout les cendres dans l'acide chlorhydrique pur et on fait passer la solution dans un tube à essai solide en pyrex (nous avons employé des tubes bouchant à l'émeri). La solution contenant le fer à l'état de chlorure ferrique est réduite par agitation avec 1 cm³ de mercure. On obtient ainsi une solution de sel ferreux qu'on filtre au-dessus d'une capsule contenant 10 cm³ de réactif molybdique de Fontès et Thivolle. Il se développe une coloration bleue que l'on fait disparaître exactement au moyen d'une solution de permanganate de potassium ; d'après la quantité de solution titrée employée, on calcule la quantité de fer contenue dans la prise d'essai.

Voici les résultats obtenus dans l'inanition partielle :

Inanition partielle carencée :

jours d'inanition				fer par litre	
	20 jours				0 g. 49
—	22	—	—	—	0 » 44
—	23	—	—	—	0 » 37
—	25	—	—	—	0 » 44
—	—	—	—	—	0 » 44
—	—	—	—	—	0 » 50
—	28	—	—	—	0 » 40

Inanition partielle équilibrée :

jours d'inanition				fer par litre
32 jours				0 gr. 50
-- 37 --	--	--	--	0 » 51
-- 40 --	--	--	--	0 » 44
-- 55 --	--	--	--	0 » 34
-- 69 --	--	--	--	0 » 39

Dans l'inanition partielle carencée nous trouvons des chiffres inférieurs à la normale. Ces chiffres sont assez semblables à ceux trouvés par les auteurs cités ci-dessus chez les cobayes scorbutiques.

Dans l'inanition partielle équilibrée, nous trouvons des chiffres normaux jusqu'au 37^e jour d'inanition partielle, puis les chiffres sont inférieurs à la normale pour des durées plus longues d'inanition.

Nous confirmons par conséquent les résultats obtenus par Mlle Schoen, sans être exactement d'accord toutefois sur la date d'apparition de l'anémie.

Nous pouvons conclure que l'alimentation insuffisante est à la longue un facteur d'anémie ; lorsque la carence en vitamine C s'ajoute à l'insuffisance de nourriture, l'anémie apparaît beaucoup plus tôt.

Il se pourrait que, dans le scorbut, l'anémie soit due, partiellement du moins, à l'insuffisance de nourriture, puisque vers la fin de la maladie l'animal perd l'appétit, ne mange presque plus et se trouve ainsi dans les conditions de l'inanition partielle.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — Chez le cobaye, comme chez l'homme, on observe, à l'état normal, une acétonurie physiologique.

Nous avons trouvé que la quantité de corps cétoniques totaux éliminés par cobaye et par jour était d'environ 4 mg. Dans ce chiffre, l'acide β oxybutyrique représente approximativement 93 % des corps cétoniques totaux.

II. — Le régime lacté amène une légère diminution dans l'élimination des corps cétoniques ; cette diminution paraît porter surtout sur l'acide β oxybutyrique, qui ne représente plus que 80 % des corps cétoniques totaux.

III. — L'inanition totale ne paraît pas augmenter l'élimination des corps cétoniques chez le cobaye.

IV. — Un régime riche en corps gras n'augmente pas non plus l'élimination des corps cétoniques.

V. — Le régime gras exclusif ne provoque pas chez le cobaye une élimination de corps cétoniques plus considérable qu'à l'état normal ; nous avons observé au contraire une diminution, et cette diminution porte principalement sur l'acide β oxybutyrique, qui ne représente plus, le 1^{er} jour, que 51 % des corps cétoniques totaux.

VI. — Les observations précédentes nous autorisent à conclure, comme Lévine et Smith, à la suite de leurs travaux sur la cétogénèse du rat, que le mécanisme régularisant la production des corps cétoniques chez le cobaye est différent de celui de l'homme, ou que le cobaye, comme le rat, paraît pouvoir métaboliser les graisses sans l'intermédiaire des hydrates de carbone.

VII. — L'introduction du chou dans le régime alimentaire peut provoquer une erreur par excès dans le dosage de l'acétone urinaire.

VIII. — Les antiseptiques dits intestinaux ne paraissent pas avoir d'influence sur l'élimination des corps cétoniques.

IX. — On peut observer, pour certains régimes alimentaires, une période d'adaptation pendant laquelle le poids des animaux diminue ; quand cette adaptation est faite, leur poids augmente, atteint ou dépasse le poids primitif.

X. — Des cobayes soumis au régime équilibré et se développant normalement consomment, par kilo d'animal et par 24 heures, 181 calories environ, la température ambiante étant de 17 à 18° environ.

XI. — Nous confirmons les observations de Mouriquand, Leulier, Siméon et Finck, au sujet du poids et de la survie des cobayes soumis à l'inanition partielle équilibrée ou carencée.

Les cobayes à l'inanition partielle équilibrée fournissent une courbe de poids dont le fléchissement est

lent, irrégulier et caractérisé par de nombreux paliers.

Les cobayes à l'inanition partielle carencée fournissent une courbe de poids qui fléchit plus rapidement et plus régulièrement.

Les premiers survivent jusqu'à 60 jours lorsque la température ambiante est de 20° environ, avec une ration composée de 5 gr. de foin, 10 gr. d'orge et 5 cm³ de jus de citron.

Les seconds survivent difficilement jusqu'au 30^e jour, dans les mêmes conditions de température.

Nous avons signalé, en outre, l'influence considérable de la température sur la survie des animaux en expérience.

XII. — La quantité d'urine émise par un cobaye est sous la dépendance de la quantité d'eau contenue dans les aliments.

XIII. — L'urine du cobaye, comme celle des herbivores en général, est normalement alcaline ; elle devient acide dans l'inanition totale ; alternativement acide et alcaline au cours de l'inanition partielle.

XIV. — La quantité d'urée éliminée par un cobaye augmente dans l'inanition totale et diminue au cours de l'inanition partielle. On observe cependant une augmentation vers la fin de la période d'expérimentation, dans l'inanition partielle carencée.

XV. — Comme tous les herbivores, le cobaye n'élimine normalement qu'une faible quantité d'ammoniaque urinaire.

Le taux d'ammoniaque n'augmente pas quand l'urine s'acidifie.

La production d'ammoniaque comme réaction de défense contre l'empoisonnement acide paraît ne pas exister chez le cobaye.

XVI. — Le rapport de Maillard, modifié suivant la formule de Derrien, baisse au cours de l'inanition, alors que l'urine s'acidifie.

La détermination de ce rapport ne peut donc pas nous renseigner sur l'acidose chez le cobaye.

Il paraît indiquer que le cobaye inanitié possède un pouvoir uréogénétique plus considérable qu'à l'état normal.

XVII. — L'élimination du phosphore urinaire est augmentée au cours de l'inanition totale.

XVIII. — L'élimination de l'acide urique est diminuée pendant l'inanition totale.

XIX. — L'alimentation insuffisante amène chez le cobaye une diminution du taux du cholestérol dans le sang et les capsules surrénales ; dans le foie, la rate et le poumon, la proportion de cholestérol paraît rester à peu près normale.

XX. — L'inanition totale ou partielle provoque une augmentation de l'urée dans le sang du cobaye. L'urémie exagérée trouvée chez le cobaye au cours de l'avitaminose C par Mme Randoïn et Mlle Michaux paraît devoir être attribuée plutôt à l'état d'inanition consécutif à la perte d'appétit provoquée par la carence,

et non spécialement au manque de facteur antiscorbutique.

XXI. — L'alimentation insuffisante est un facteur d'anémie ; elle amène l'abaissement du taux de fer contenu dans le sang, et cela plus rapidement lorsque l'animal est carencé en vitamine C.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELOUS (J.-E) ET SOULA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. LXXXVI, p. 85, *C. R. Ac. Sc.*, 1926, t. CLXXXII, p. 98.
2. AMBARD (L.) ET SCHMID (F.). — Formation de l'ammoniaque par le rein. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. LXXXVI, p. 604.
3. ARTHUS. — *Précis de physiologie*, Masson et Cie, Editeurs, p. 552.
4. ASCHOFF ET ANITSCHOW. — *Beit. f. path. anat. und path.*, 1913, t. LVII, p. 83.
5. ASTRUC. — *Traité de pharmacie galénique*, p. 380. Maloine et fils, éditeurs, Paris 1921.
6. BANG. — *Biochem. Zeit.*, 1916, t. LXXII p. 119-128.
7. BENEDICT. — *Carnegie publication*, n° 77, 1907.
8. BLANCHETIERRE. — L'acidose cétoène, Editions Chahine, Paris, 1927.
9. BRUGSCH. — *Zeit. exp. path. ther.*, 1905, t. I, p. 419.
10. CARPENTER (I.-M.). — *Proc. nat. Acad. Sc.*, 1925, t. XI, p. 155.
11. CATHCART. — *Biochem. Zeit.*, 1907, t. VI, p. 109.
12. CERVELLO (C.) AND GIRGENTI. — *Arch exp. path. pharm.*, t. LXXV, p. 153-167.
13. CHANNON (H.-J.). — *Biochem. journ.*, 1925, t. XIX, p. 424.
14. CHAUMEIX. — L'élimination des corps cétoniques chez l'enfant. *Thèse de Doctorat en pharmacie*, Lyon 1928,

15. CIACCIO. — *Biol. méd.*, 1912, t. x., p. 435.
16. CORI (G.-T.) AND C. F. CORI. — *Journ. of biol. chem.*, 1927, t. LXXII, p. 615.
17. DAKIN. — The oxydation of butyric acid by means of hydrogen peroxid, with formation aceton, aldéhyds and others products. *J. of biol. chem.*, 1908.
18. DEZANI (S.). — *Arch. ital. biol.*, 1913, t. LX, p. 396.
Archivio fisiol., 1915, t. XIII, p. 379.
19. ELLIS (G.-W.) AND J.-A. GARDNER. — *Proc. roy. soc. London (B)*, 1912, t. LXXXV, p. 385-393.
20. FABRE (R.) ET SIMONNET (H.). — *C. R. acad. Sc.*, 1926, t. CLXXXIII, p. 241.
21. FLEURY (M.-P.). — Technique pour le dosage du fer dans le sang. *J. pharm. et chim.*, 1929, t. ix, p. 561 et 568.
22. FONTÈS ET YOVANOVITCH. — Influence de l'inanition et de l'ingestion de saccharose sur l'urémie. *C. R. Soc. biol.*, 1925, t. XI, p. 690.
23. FREUND (E. ET O.). — *Wiener Klin. Rundschau*, 1901, t. xv, p. 69-91.
24. GAMBLE ET BLAKFAN. — *J. of biol. chim.*, 1920, t. XXXXII, p. 400.
25. GARDNER (J.-A.) ET FOX (W.). — *Proced. of the Royal Soc. (B)*, 1921, t. LXXXII, p. 358.
26. GRIGAUT, GRIMBERT (L.) ET LAUDAT. — Dosage des lipoides dans le sérum sanguin. *J. pharm. et chim.*, 1914, t. ix, p. 97 et 145.
27. GRIGAUT ET L'HUILLIER. — *C. R. Soc. biol.*, 1912, t. LXXII, p. 304.
28. GUIART ET GRIMBERT. — *Précis de diagnostic*. Lamarre, Editeur, Paris, 1922. Dosage de l'urée dans le sang, p. 127.

29. GUILLAUMIN (M.-CH.-O.). — Sur le dosage de l'acétone, des acides acétylacétique et β oxybutyrique dans les liquides de l'organisme. *J. pharm. et chim.*, 1923, t. xxviii, p. 265.
30. HEYMANS (T.). — Recherches expérimentales sur l'inanition chez le lapin. *Arch. int. de pharmacodyn.*, t. xi, p. 315.
31. HUGOUNENCO. — *Précis de chimie physiologique et pathologique*. Doin, Editeur, 1921, p. 159 et 597.
32. ISCOVESCO ET FOUCAUD. — *C. R. Soc. biol.*, 1908, t. lxiv, p. 677.
33. JACKSCH (VON). — Ueber pathol. acétonurie. *Zeit. f. Klin. med.*, 1882.
34. KNOOP. — *Hofm. Beitr.*, t. vi, p. 150 et t. ix, p. 411.
35. LABBÉ ET NEPVEUX. — *Acidose et alcalose*, Masson et Cie, Editeurs, 1928, p. 244 et 233.
36. LABBÉ, NEPVEUX, FORSANS ET ILIOVICI. — Action comparée du jeûne, du régime gras et du régime carné sur la production des corps cétoniques. *Soc. de path. comp.*, 4 février 1924, p. 81.
37. LACROIX (Jean). — Recherches cliniques sur l'hypoalimentation du nourrisson. *Thèse de médecine*, Lyon, 1929, p. 137.
38. LAMBLING. — *Précis de biochimie*. Masson et Cie, Editeurs, 1921, p. 441 et 338.
39. LEHMAN, MULLER, MUNK, SENATOR ET ZUNTZ. — *Virchow's archiv*, supplément 1913, p. 131.
40. LEMOIGNE. — Origine chimique des produits de désydratation et de polymérisation de l'acide β oxybutyrique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, t. ix, p. 446.
41. LEVINE (H.) AND A.-H. SMITH. — Studies on ketosis in the rat. *J. biol. chem.*, 1927, t. lxxv, p. 23.
42. MAIGNON. — Rôles des graisses dans la glycogénie chez les sujets sains et chez les diabétiques, *C. R. Soc. biol.*, 11 avril 1909,

43. MAIGNON ET MORAND. — Etude comparative du pouvoir cétogène de la viande et de la graisse chez le chien. *C. R. Soc. biol.*, 23 décembre 1911.
44. MAILLARD. — Sur l'origine et la signification de l'acide acétyl-acétique. *Bull. acad. méd.*, 10 juin 1919.
45. MAYER (A.) ET SCHAEFFER. — *C. R. acad. Sc.*, 1913, t. CLVI, p. 487. *J. phys. et path. gén.*, 1913, t. xv, p. 510 et 534.
46. MOURIQUAND. — *Précis de diététique et des maladies de la nutrition*. Doin, Editeur, Paris 1926, p. 14.
47. MOURIQUAND (G.) ET BERTOYE. — Les anémies alimentaires. *J. de méd. de Lyon*, Février 1922.
48. MOURIQUAND, LEULIER, SIMÉON ET FINCK. — Contribution à l'étude du terrain en pathologie. Recherches biochimiques sur le terrain inanitié. *Paris Médical*, mai 1928, n° 18, p. 406.
49. MOURIQUAND (G.) ET LEULIER (A.). — Contribution à l'étude du terrain en pathologie. Recherches bio-chimiques sur le terrain carencé. *Paris Médical*, n° 19, 7 mai 1927, p. 436.
50. MOURIQUAND, LEULIER, SIMÉON ET FINCK. — Résistance des organismes aux différents modes d'inanition. *Monde Médical*, 1928, n° 739, p. 910.
51. MOURIQUAND (G.) ET LEULIER (A.). — Inanition et cholestérine du sang et de quelques organes chez le cobaye. *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. LXXXIV, p. 533.
52. MOURIQUAND (G.) ET LEULIER (A.). — Sur l'action antirachitique de certains lipides cholestériques de l'escargot de Bourgogne. *C. R. acad. Sc.*, 24 juin 1929, t. CLXXXVIII, p. 1701.
53. NEUBAUER. — *Arch. f. exper. path. und pharm.*, 1901, t. XXXVI, p. 133.
54. NOORDEN (Von). — *Klin. Wochenschr.*, 1924, t. III, n° 17.

55. OPPENHEIMER. — *Handbuch der biochemie des menschen und der tiere*, t. v, p. 464 et 507.
56. OSBORNE (T.-B.) ET MENDEL (L.-B.). — Nutrition et croissance avec des régimes contenant peu ou point d'hydrates de carbone préformés. *J. biol. chem.*, 1924, t. LIX, p. 13-31.
57. POLONOWSKI. — Oxydation sulfochromique et β oxydation. *C. R. acad. Sc.*, 4 février 1924.
58. PUCHER (Georges-W.). — A study of the changes occurring in the blood and urine of puppies deprived of food and water. *J. biol. chem.*, 1928, t. LXXVI, p. 319.
59. RANGLES (F.). ET KNUDSON (A.). — *Bull. soc. chim.*, 1926, t. XL, p. 814.
60. RANDOIN (Mme) ET MICHAUX (Mlle). — Variations du taux de l'urée dans le sang du cobaye sous l'influence d'un régime déséquilibré par manque de facteur antiscorbutique *C. R. acad. Sc.*, 1925, t. CLXXX, p. 1067.
61. REICHER (K.). — *C. R. 23^e Congrès allemand de médecine, Wiesbaden*, 1911, p. 237.
62. RICHET (Ch.). — *Dictionnaire de physiologie*, article inanition.
63. RIEGLER (M.-E.). — Eine Kolorimetrische bestimmungsmethode der Harnsäure. *Ztschr. anal. chem.*, 1912, t. II, p. 466-470.
64. ROSENFELD. — Ueber die Eintsschung des acetons. *Deut. med. Woch.*, 1885, t. XI, p. 683.
65. ROSENTHAL (F.). — *Deut. med. Woch.*, 1919, t. XXXV, p. 571.
66. ROTHSCHILD (M.-A.). — *Beitr. path. anat.*, 1915, t. LX, p. 227-231.
67. SHOPE (R.-E.). — Sugar and cholestérol in the blood sérum as related to fasting. *J. of biol. chem.*, 1927, t. LXXV, p. 101-113,

68. SJOLLEMA (B.) ET MISS VAN DER ZANDE (J.-E.). — *Proc. akad. Sc.*, Amsterdam, 1923, t. xxvi, p. 266.
69. STEPHAN MINOVICI. — Contribution à l'étude du cholestérol au point de vue chimique et biologique. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1927, t. ix, p. 1129.
70. TANNHAUSER ET SCHRABER (H.). — *Zeit f. physiol. chem.*, 1923, t. cxxvii, p. 277.
71. TERROINE (E.-F.). — *J. phys. path. gén.*, 1914-1915, t. xvi, p. 386 et 408.
72. TERROINE (E.-F.) ET WEILL (J.). — *J. phys. path. gén.*, 1913, t. xv, p. 549.
73. VAN HOOGENHUYZE UND KERPLOEGH. — *Zeit, phys. chem.*, 1906, t. xxxvii, p. 440.
74. WEILL ET MOURIQUAND. — Bériberi expérimental provoqué par une alimentation exclusive par l'orge décortiquée. *Lyon Médical*, 1914, t. i, p. 1353.
75. WÉRY. — *Agenda agricole*. Baillière et fils, éditeurs.
76. WILSON (D.-W.) AND HAWK (P.-B.). — *J. of. amer. chem. soc.*, t. xxxvi, p. 137-46.
77. WORINGER. — Dégradation des acides gras. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1921, t. iii, p. 311-450.
78. YVON ET MICHEL. — *Manuel d'analyse des urines*. Gaston Doin, Editeur, Paris, 1920, p. 172, 281, et 283.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

Etude de la céto-génèse chez le cobaye	15
Origine des corps cétoniques	15
Action des hydrates de carbone	17
Quelques faits en opposition avec les théories classiques	18
Travaux personnels	19
Caractérisation de l'acétone	19
Dosage des corps cétoniques	20
Remarques sur quelques causes d'erreurs dans le dosage des corps cétoniques	23
Acétone du cobaye normal	26
Essai de différents régimes	27
Influence d'un antiseptique intestinal	30
Conclusions	31

DEUXIEME PARTIE

Etude de l'inanition totale et partielle chez le cobaye	
CHAPITRE PREMIER. — <i>Considérations générales sur le régime et la nutrition</i>	33
CHAPITRE II. — <i>Le régime équilibré chez le cobaye.</i>	41
Adaptation au régime	42
Valeur calorifique de la ration	45
CHAPITRE III. — <i>L'inanition partielle</i>	49
Poids des animaux	49
Survie des animaux et influence de la température	51

CHAPITRE IV. — <i>Quelques recherches sur l'urine du cobaye au régime du chenil et pendant l'inanition simple ou partielle</i>	52
Moyen employé pour recueillir l'urine	54
Volume de l'urine	55
Réaction de l'urine	58
L'urée	63
L'ammoniaque (<i>Rapport de Maillard modifié suivant la formule de Derrien</i>)	73
L'acide phosphorique	77
L'acide urique	79
CHAPITRE V. — <i>Le cholestérol dans l'inanition partielle</i>	82
Considérations générales sur le métabolisme du cholestérol	82
Origine du cholestérol	82
Rôle physiologique du cholestérol	85
Travaux personnels	87
CHAPITRE VI. — <i>Urée du sang chez le cobaye à l'inanition totale et partielle</i>	94
CHAPITRE VII. — <i>Fer du sang chez le cobaye à l'inanition partielle</i>	98
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	
BIBLIOGRAPHIE	109

SECONDE THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTE

La Phylogénie des plantes à fleurs

Lu et accepté

es Membres du Jury :

MM. CARDOT,

BEAUVÉRIE,

LEULIER.

Vu et approuvé :

*Le Doyen de la Faculté
des Sciences de Lyon :*

Membre de l'Institut

V. GRIGNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 Octobre 1929.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

J. GHEUSI.

